

**Zur Darstellung und
Basizität heterocyclischer, trypanocider
Di- und Triamidine**

von

Bernd Pietzner

aus

Berlin

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Zur Darstellung und Basizität heterocyclischer, trypanocider Di- und Triamidine

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt

von

Bernd Pietzner

aus

Berlin

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Zur Darstellung und
Basis: heterocyclischer, typischer
Di- und Thymidine

der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

im

Ergebnis der Doktorarbeit



Tag der mündlichen Prüfung: 9. Februar 1972

Dekan : Universitätsprofessor Dr. K. J a c o b s

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e

Berlin

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1968 bis September 1971 im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n, der die Anregung zu dieser Arbeit gab, danke ich herzlich für seine fördernde Unterstützung und für das mir stets entgegengebrachte Verständnis.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

<u>Zusammenfassung</u>	1
 <u>Theoretischer Teil</u>	
Vermutete Wirkungsmechanismen, Konstitution und Wirksamkeit bei trypanociden Di- und Triamidinen	3
 I. <u>Ringsysteme</u>	13
Formelschema 1	14
Formelschema 2	16
Formelschema 3	18
Formelschema 4	19
Formelschema 5	20-21
Formelschema 6	23
 II. <u>Substituenten</u>	24
 III. <u>Untersuchung der Basizität einiger Diamidine in Wasser</u>	27
Tabelle 1	31
 IV. <u>UV-Absorptions-Spektren</u>	32

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben	39
--------------------------	----

A) 2,3-Diphenyl-thionaphthene

2-(3-Nitro-phenylmercapto)-1-oxo-1-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-äthan (Ia)	42
2-(3-Amino-phenylmercapto)-1-oxo-1-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-äthan (Ib)	43
2-(3-Acetamino-phenylmercapto)-1-oxo-1-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-äthan (II)	43
6-Acetamino-3-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-thionaphthen (IIIa)	44
6-Amino-3-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-thionaphthen (IIIb) ..	45
6-Brom-3-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-thionaphthen (IIIc) ..	46
6-Cyano-3-phenyl-2-(4-cyano-phenyl)-thionaphthen (IIId) ..	47
6-Amidino-3-phenyl-2-(4-amidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid (IIIe)	48

B) 2,5-Bis-substituierte-Oxazole

2-(4-Brom-benzamino)-1-oxo-1-(4-brom-phenyl)-äthan (IV)	50
2,5-Bis-(4-brom-phenyl)-oxazol (VIa)	51
2,5-Bis-(4-cyano-phenyl)-oxazol (VIb)	51
2,5-Bis-(4-amidino-phenyl)-oxazol-dihydrochlorid (VIc) ...	52
2-(3-Cyano-benzamino)-1-oxo-1-(4-brom-phenyl)-äthan (V)	53
5-(4-Brom-phenyl)-2-(3-cyano-phenyl)-oxazol (VIIa)	54
2-(3-Cyano-phenyl)-5-(4-cyano-phenyl)-oxazol (VIIb)	54
2-(3-Amidino-phenyl)-5-(4-amidino-phenyl)-oxazol-dihydrochlorid (VIIC)	55
2-(4-Brom-phenyl-acetamino)-1-oxo-1-(4-brom-phenyl)-äthan (IX)	56

5-(4-Brom-phenyl)-2-(4-brom-benzyl)-oxazol (XIa)	57
5-(4-Cyano-phenyl)-2-(4-cyano-benzyl)-oxazol (XIb)	58
5-(4-Amidino-phenyl)-2-(4-amidino-benzyl)-oxazol- dihydrochlorid (XIc)	59
4-Cyano-phenoxy-acetyl-chlorid (VIII)	60
2-(4-Cyano-phenoxy-acetamino)-1-oxo-1-(4-cyano-phenyl)- äthan (X)	60
2-(4-Cyano-phenoxy-methyl)-5-(4-cyano-phenyl)- oxazol (XIIa)	61
2-(4-Amidino-phenoxy-methyl)-5-(4-amidino-phenyl)- oxazol-dihydrochlorid (XIIb)	62
C) <u>3,5-Diphenyl-isoxazole</u>	
Bis-(4-brom-benzoyl)-methan (XIII)	63
3,5-Bis-(4-brom-phenyl)-isoxazol (XIVa)	64
3,5-Bis-(4-cyano-phenyl)-isoxazol (XIVb)	65
3,5-Bis-(4-amidino-phenyl)-isoxazol- dihydrochlorid (XIVc)	66
D) <u>3,5-Diphenyl-pyrazole</u>	
3,5-Bis-(4-brom-phenyl)-pyrazol (XVa)	67
3,5-Bis-(4-cyano-phenyl)-pyrazol (XVb)	67
3,5-Bis-(4-amidino-phenyl)-pyrazol-dihydrochlorid (XVc) ..	68
E) <u>2-Phenyl-benzo[b] furane</u>	
(4-Brom-2-formyl-phenyl)-(2-chlor-4-nitro-benzyl)- äther (XVIIIa)	70
5-Brom-2-(2-chlor-4-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (XIXa)	71
5-Brom-2-(2-chlor-4-amino-phenyl)-benzo [b] furan (XIXb)	71
5-Brom-2-(2-chlor-4-brom-phenyl)-benzo [b] furan (XIXc)	72
5-Cyano-2-(2-chlor-4-cyano-phenyl)-benzo [b] furan (XIXd)	74

5-Amidino-2-(2-chlor-4-amidino-phenyl)-benzo [b] furan- dihydrochlorid (XIXe)	75
5-Cyano-2-(2, 4-dicyano-phenyl)-benzo [b] furan (XIXf) .	76
3-Chlor-5-brom-salicylaldehyd (XVI)	77
(6-Chlor-4-brom-2-formyl-phenyl)-(4-nitro-benzyl)- äther (XVIIIb)	77
7-Chlor-5-brom-2-(4-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (XXa)	78
7-Chlor-5-brom-2-(4-amino-phenyl)-benzo [b] furan (XXb)	79
7-Chlor-5-brom-2-(4-brom-phenyl)-benzo [b] furan (XXc)	79
7-Chlor-5-cyano-2-(4-cyano-phenyl)-benzo [b] furan (XXd)	81
7-Chlor-5-amidino-2-(4-amidino-phenyl)-benzo [b] furan- dihydrochlorid (XXe)	82
(4, 6-Dibrom-2-formyl-phenyl)-(4-nitro-benzyl)- äther (XVIIIc)	83
5, 7-Dibrom-2-(4-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (XXIa) ...	84
5, 7-Dibrom-2-(4-amino-phenyl)-benzo [b] furan (XXIb) ..	84
5, 7-Dibrom-2-(4-brom-phenyl)-benzo [b] furan (XXIc) ..	85
5, 7-Dicyano-2-(4-cyano-phenyl)-benzo [b] furan (XXId) ..	87
5, 7-Diamidino-2-(4-amidino-phenyl)-benzo [b] furan- trihydrochlorid (XXIe)	87
(6-Chlor-4-brom-2-formyl-phenyl)-(2-chlor-4-nitro-benzyl)- äther (XVIIIId)	89
7-Chlor-5-brom-2-(2-chlor-4-nitro-phenyl)- benzo [b] furan (XXIIa)	89
7-Chlor-5-brom-2-(2-chlor-4-amino-phenyl)- benzo [b] furan (XXIIb)	90
7-Chlor-5-brom-2-(2-chlor-4-brom-phenyl)- benzo [b] furan (XXIIc)	91
7-Chlor-5-cyano-2-(2-chlor-4-cyano-phenyl)- benzo [b] furan (XXIIId)	92
4-Brom-2-nitro-benzylbromid (XVII)	93
(4-Brom-2-formyl-phenyl)-(4-brom-2-nitro-benzyl)- äther (XVIIIe)	94
5-Brom-2-(4-brom-2-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (XXIII)	95

F) 3-Anilino-5-phenyl-1,2,4-triazole

N-(4-brom-phenyl)-S-methyl-isothioharnstoff- hydroiodid (XXIV)	96
1-(4-Brom-benzamino)-3-(4-brom-phenyl)-guanidin- hydrochlorid (XXV)	96
3-(4-Brom-anilino)-5-(4-brom-phenyl)-1,2,4- triazol (XXVIa)	97
3-(4-Cyano-anilino)-5-(4-cyano-phenyl)-1,2,4- triazol (XXVIb)	98
3-(4-Amidino-anilino)-5-(4-amidino-phenyl)-1,2,4- triazol-dihydrochlorid (XXVIc)	99

Literaturverzeichnis	101
----------------------------	-----

Lebenslauf

—
—

ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend vom Bis-(3-acetamino-phenyl)-disulfid und 2-Brom-1-oxo-1-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-äthan erhielt man 2-(3-Acetamino-phenylmercapto)-1-oxo-1-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-äthan, das in sirupöser Phosphorsäure zum 6-Acetamino-3-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-thionaphthen ringgeschlossen wurde. Die über das Amin erhaltene Dibrom-Verbindung wurde durch Kochen in Chinolin mit Kupfer (I)-cyanid zum entsprechenden Dintril und schließlich nach P i n n e r zum 6-Amidino-3-phenyl-2-(4-amidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid umgesetzt.

2,5-Bis-(4-amidino-phenyl)-oxazol-dihydrochlorid, 2-(3-Amidino-phenyl)-5-(4-amidino-phenyl)-oxazol-dihydrochlorid, 5-(4-Amidino-phenyl)-2-(4-amidino-benzyl)-oxazol-dihydrochlorid und 2-(4-Amidino-phenoxy-methyl)-5-(4-amidino-phenyl)-oxazol-dihydrochlorid wurden aus den entsprechenden Dinitrilen z.T. über die Brom-Verbindungen hergestellt; diese entstanden aus den entsprechenden Acylaminocarbonyl-Verbindungen durch Ringschluß.

3,5-Bis-(4-amidino-phenyl)-isoxazol-dihydrochlorid und 3,5-Bis-(4-amidino-phenyl)-pyrazol-dihydrochlorid erhielt man aus den entsprechenden Dinitrilen über die Dibrom-Verbindungen. Diese entstanden aus Bis-(4-brom-benzoyl)-methan durch Umsetzung mit Hydroxylamin bzw. Hydrazin.

Ausgehend von 5-Brom-salicylaldehyd und 2-Chlor-4-nitro-benzylbromid wurde auf dem Wege über (4-Brom-2-formyl-phenyl)-(2-chlor-4-nitro-benzyl)-äther, 5-Brom-2-(2-chlor-4-nitro-phenyl)-benzo [b] furan, 5-Brom-2-(2-chlor-4-amino-phenyl)-benzo [b] furan,

5-Brom-2-(2-chlor-4-brom-phenyl)-benzo [b] furan, 5-Cyano-2-(2-chlor-4-cyano-phenyl)-benzo [b] furan nach bekannten Methoden das 5-Amidino-2-(2-chlor-4-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid dargestellt. Auf prinzipiell gleichartige Weise erfolgte die Darstellung von 7-Chlor-5-amidino-2-(4-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid, 5.7-Diamidino-2-(4-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-trihydrochlorid, sowie 7-Chlor-5-cyano-2-(2-chlor-4-cyano-phenyl)-benzo [b] furan und 5-Brom-2-(4-brom-2-nitro-phenyl)-benzo [b] furan. 5-Cyano-2-(2.4-dicyano-phenyl)-benzo [b] furan war aus der entsprechenden 5.4'-Dibrom-2'-chlor - Verbindung zugänglich.

Aus N-(4-brom-phenyl)-S-methyl-isothioharnstoff-hydrojodid und 4-Brom-benzoesäurehydrazid erhielt man 1-(4-Brom-benzamino)-3-(4-brom-phenyl)-guanidin-hydrochlorid, das mit Kalilauge zum 3-(4-Brom-anilino)-5-(4-brom-phenyl)-1.2.4-triazol ringgeschlossen wurde. Über das Dinitril wurde das 3-(4-Amidino-anilino)-5-(4-amidino-phenyl)-1.2.4-triazol-dihydrochlorid erhalten.

Die pK_S - Werte einiger Diamidine wurden auf spektralphotometrischem Wege bestimmt.

THEORETISCHER TEIL

Die Einführung der Diamidine in die Therapie der Schlafkrankheit ist der Überlegung von K. S c h e r n ⁸³⁾ sowie N. und H. v. J a n s c o ⁴⁶⁾ zu danken, daß eine Herabsetzung des Glukosegehaltes des Blutes die gegen Glukosemangel sehr empfindlichen T. schädigen sollte. Die Prüfung des blutzuckersenkenden Arzneimittels Synthalin^(R), 1,10-Diguanidino-decan-dihydrochlorid, ergab eine gute Wirksamkeit gegen T. brucei Infektionen. K. S c h e r n ⁸³⁾ vermutete, daß nicht die Blutzuckersenkung ausschlaggebend ist, sondern daß Synthalin^(R) eine spezifische toxische Wirkung auf die Parasiten hat, was E. L o u r i e und W. Y o r k e ⁵⁹⁾ bestätigen konnten. So stellte Synthalin das erste Diamidin dar, dessen spezifische trypanocide Wirkung erkannt worden war. Da in der Folgezeit eine Reihe aromatischer Diamidine wie Pentamidin^(R), Stilbamidin^(R) und Berenil^(R), die als gemeinsames Strukturmerkmal zwei durch verschiedenartige Brücken miteinander verbundene Amidinobenzol-Flanken haben, als Arzneimittel gegen menschen- und tierpathogene T. eingeführt wurden, wurde intensiv nach dem maßgeblichen Wirkungsmechanismus gesucht.

Trypanocide Diamidine können die Aktivität einer Reihe von Enzymen beeinflussen ⁹⁷⁾. Enzyme, die zu derartigen Versuchen benutzt wurden, wurden allerdings nur in seltenen Fällen aus T. isoliert, sondern stammen z.T. aus Säugetiergewebe, Bakterien usw. und zeigen somit eventuell unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Diamidinen. Eine chemotherapeutische Wirkung beruht jedoch gerade darauf, daß ein Arzneimittel für einen Parasiten toxischer ist als für den Wirt. Von Stoffwechselprozessen scheinen durch Diamidine der Zucker-, der Protein- und der Nucleotidstoffwechsel besonders beeinflussbar zu

sein ⁹⁷⁾. F. Bauer ⁸⁾ fand Anhaltspunkte dafür, daß Berenil^(R), das die Blutzuckerkonzentration nicht herabsetzt, die Fähigkeit der Zuckeraufnahme oder die Zuckerverwertung bei T. stört. Die Glukoseverwertung, die bei den Blutformen der T. brucei-Gruppe eine besondere Rolle spielt - T. v. Brand ¹⁴⁾ schätzt, daß jede Stunde 50 - 100 % des Trockeneigengewichts an Glukose von T. umgesetzt wird - , kann von den Blutformen der T. der Brucei-Gruppe im Glycerophosphat-cyclus über ein Glycerophosphat-Oxidase-Dehydrogenase-System erfolgen ³⁵⁾. Gemessen an der Aktivität dieser Enzyme liegt die Umsatzkapazität durchaus in der Größenordnung des meßbaren Sauerstoffverbrauchs intakter T. ⁷⁵⁾; über 80 % der verarbeiteten Glukose kann als Pyruvat wiedergefunden werden ³⁴⁾, was durch einen Mangel an Pyruvat-Oxidase begründet erscheint ⁸⁴⁾. Der Tricarbonsäurecyclus scheint bei den Blutformen der T. brucei-Gruppe keine bedeutende Rolle zu spielen. Hier ergibt sich also ein interessanter Unterschied im Stoffwechsel von Parasit und Wirt.

Auffallend ist auch die Hemmwirkung von Diamidinen auf eine Anzahl von Prozessen, an denen Aminosäuren beteiligt sind ⁹⁷⁾. Dies mag z. T. auf die Fähigkeit der Diamidine zurückzuführen sein, mit Mono- aber insbesondere mit Dicarbonsäuren schwerlösliche Salze zu bilden, doch sollten zumeist spezifischere Mechanismen wirksam sein. So ist die Aminosäureaufnahme bei pathogenen T. eventuell ein leicht verwundbarer Prozeß, da die Transaminase-Aktivität bei den wenigen untersuchten Arten hoch ist, ein intrazellulärer Vorrat an freien Aminosäuren von einigen Arten aufrechterhalten wird und eventuell ein energieabhängiger Mechanismus zur Verwertung von Aminosäuren vorhanden ist ⁹⁸⁾. Da Protein-Makromoleküle offenbar nicht aufgenommen werden, muß die Aufnahme und Verwertung von Aminosäuren, die durch den Wirt bereitgestellt werden, für T. eine große Rolle spielen ⁹⁷⁾. So stellt W. Gutteridge ³⁶⁾ zur Diskussion, ob die wachstumshemmende Wir-

kung von Pentamidin^(R) auf Kulturen von *Chirithidia fasciculata* auf eine Beeinflussung der Proteinsynthese durch Störung der Aminosäureaufnahme zurückzuführen ist.

L. Bichowski - Slomnitzki¹¹⁾ zeigte, daß Nukleinsäure^(R) die bakteriostatische Wirkung von Pentamidin^(R) aufheben kann. Untersuchungen von W. Ormerod⁶⁹⁾ machen es wahrscheinlich, daß sich Stilbamidin^(R) bei normalen T. mit RNA-haltigen Strukturen kombiniert, während dies bei resistenten Parasiten nicht der Fall ist. Diese und andere Beobachtungen führten zu der Vermutung, daß der wachstumshemmende Effekt aromatischer Diamidine auf eine direkte Wechselwirkung mit Nukleinsäuren zurückzuführen ist. B. Newton^{64, 67)} konnte zeigen, daß Berenil^(R) in vitro und in vivo mit DNA Komplexe bildet, wobei Kinetoplast-DNA stärker betroffen ist als Kern-DNA. Für eine Komplexbildung zwischen Berenil^(R) und Mono-Nucleotiden wurde kein Anhaltspunkt gefunden.

Es gibt eine Reihe von Argumenten⁶⁶⁾, die eine unterschiedliche Einwirkung auf DNA aus verschiedenen Zellen bzw. Zellelementen erklären, z. B. große Variation der Basenzusammensetzung. Keines reicht jedoch aus, um die selektive Abtötung des Parasiten im Wirt zu erklären, besonders, da DNA aus parasitischen Protozoen und aus Säugetierzellen die gleiche Affinität für trypanocide Drogen wie z. B. Ethidium^(R) zu haben scheint⁶⁶⁾. Falls die Einwirkung von Diamidinen auf die DNA der maßgebliche Mechanismus ist, muß zumindest für die selektive Aktivität nach anderen Gründen gesucht werden. Dies lenkt die Aufmerksamkeit auf diejenigen Zellstrukturen, die für die Durchlässigkeit von Drogen verantwortlich sind, auf die Membranen.

S. Broom¹⁵⁾ fand, daß die Oberfläche der Blutformen einer Reihe untersuchter T. wie *T. brucei*, *T. gambiense* und *T. congolense* höchstens eine schwache positive oder negative Ladung tragen, was

S. Hollingshead⁴³⁾ für *T. rhodesiense* und andere *T.* bestätigen konnte. Er fand auch Hinweise, daß sich in der Oberfläche der Blutformen von *T. rhodesiense* saure und basische Gruppen befinden, deren pK_S -Werte mit $\approx 5,0$ und $\approx 9,5$ angegeben werden, was auf Carboxyl- und Aminogruppen und auf eine Proteinnatur der Oberfläche deutet, während man bei Kulturformen Phosphatidnatur vermutet. K. Vickerman⁹⁴⁾ gibt an, daß die Blutformen der *T.* der Brucei-Gruppe, sowie *T. congolense* und *T. vivax* einen ungefähr 15 nm dicken Mantel über der Plasmamembran haben, der in Kulturformen nicht gefunden wird und wahrscheinlich eine Anpassung an das Leben im Wirt darstellt. Es wird vermutet, daß dieser Mantel in seiner Grundstruktur Proteincharakter hat und sich in seiner Zusammensetzung sehr von der Oberfläche anderer Zellen unterscheidet.

R. Hebel und H. Dennig³⁹⁾ stellten bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen fest, daß bei Einwirkung von Berenil^(R) auf *Babesia herpailuri* - Babesien sind mit *T.* eng verwandt - bereits nach 1/2 Stde. Veränderungen am Parasiten zu erkennen sind. Die elektronenmikroskopischen Befunde deuten darauf hin, daß zunächst eine Schädigung der Membransysteme der Zelle eintritt, und es in der Folge zu Störungen des osmotischen Gleichgewichts und damit zum Übertritt von Flüssigkeit aus Kern und Zellplasma in die Zisternensysteme der Zelle kommt. Die so eingeleitete Entwicklung führt zu einem Abbau aller Membransysteme, damit zur Zerstörung der Zellorganellen und zu einer Verflüssigung des gesamten Zellplasmas. J. Williamson⁹⁹⁾ gibt ebenfalls an, daß intrazelluläre Membranstrukturen mit Ausnahme von Lysosomen bei Einwirkung trypanocider Drogen wie Pentamidin^(R) Schädigungen und Verlust der osmotischen Kontrollfähigkeit zeigen; es wird zur Diskussion gestellt, ob trypanocide Drogen über eine Stabilisierung der lysosomalen Membran und eine dadurch eventuell bedingte Hemmung der Zellteilung wirken. Phospholipide könnten anionische

Partner kationischer trypanocider Drogen sein und Stilbamidin^(R) wird in vitro von einer Reihe von Phospholipiden stark gebunden. Sogar eine spezifische Wechselwirkung wird diskutiert, die den Eintritt von vorzugsweise wasserlöslichem Drogen-Kation in die Lipid-Lipoprotein - Phase der Zellmembran der Parasiten erleichtern und so eine Basis für die Selektivität der Drogenwirkung bieten könnte⁹⁹⁾.

Welches der entscheidende Mechanismus auch sein mag, mit großer Wahrscheinlichkeit sind es die Amidinium-Kationen, die für die trypanocide Aktivität der Diamidine verantwortlich sind. Sie könnten mit Phosphat- und Carboxylat -Gruppen von Proteinen oder Phospholipiden in Beziehung treten. Ein Hinweis könnte sein, daß bei Stilbamidin^(R)-resistenten T. rhodesiense -Stämmen gegenüber normalen das Verhältnis von anionischen zu kationischen Aminosäuren reduziert zu sein scheint und daß, eventuell als Konsequenz, Stilbamidin^(R)-resistente T. gegen den Angriff des anionischen Suramin^(R) besonders empfindlich sind⁹⁷⁾. Ein Kontakt eines Drogen-Kations mit einem Rezeptor-Anion dürfte in biologischem Medium wegen simultan erfolgender Konkurrenzreaktionen nur ungefähr 10^{-5} sec dauern²⁾, wenn nicht die elektrostatische Anziehung durch andere Bindungskräfte wie Wasserstoffbrücken- und van der Waals' - Bindungen verstärkt würde. So liegen, wie sich am Beispiel des Carboxylat-Anions zeigen läßt, mit Amidinium-Kationen über Wasserstoffbrücken gebildete Strukturen als Resonanzsysteme vor⁵⁰⁾:



Jedoch sind für das Zustandekommen der durch Diamidine unter biologischen Bedingungen hervorgerufenen pharmakologischen Wirkungen auch die Herausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen Amidinium-Kation und nicht sauren nucleophilen Partnern in Betracht zu ziehen ⁵⁰⁾.

Bei der von mir durchgeführten Untersuchung einiger Diamidine mit sehr unterschiedlichen trypanociden Aktivitäten und Wirkungsspektren ^{20, 21)} ergaben sich pK_S -Werte, die sämtlich über 11 und in einem relativ engen Bereich lagen. Selbst wenn man die Unsicherheit, die sich aus der methodischen Schwierigkeit der pK_S -Wert - Bestimmung von Diamidinen ergibt, in Rechnung stellt, kann man annehmen, daß unterschiedliche Basizität bei den untersuchten Diamidinen kaum der Grund für die beobachteten Wirkungsunterschiede ist. Dies gilt auch, wenn man das offensichtlich etwas schwächer basische Berenil ^(R) 57) einbezieht. Vielmehr dürften Nebenvalenzbindungen, die von der Brücke zwischen den beiden flankierenden Benzolringen ausgehen, große Bedeutung haben. Beim schlecht wirksamen 6-Amidino-2-(4-amidino-phenyl)-thionaphthen-1.1-dioxid ²⁰⁾ ragen dem Modell nach die beiden Sauerstoffe aus der Ringebene heraus, so daß auch eine Planarität der Diamidine von erheblichem Einfluß zu sein scheint. Die hohen pK_S -Werte deuten darauf hin, daß die untersuchten aromatischen Diamidine im physiologischen pH-Bereich als Kationen vorliegen. Inwieweit die ausgezeichnete *T. congolense* - Wirksamkeit von Berenil ^(R) und von 6-Amidino-2-(4-amidino-phenyl)-indol durch die acide NH-Gruppe bedingt ist, muß noch untersucht werden.

Unter den trypanocid wirkenden Arzneimitteln haben die großflächigen, aus vier in einer Ebene liegenden, aromatischen Sechsringen bestehenden Moleküle mit einem kationischen Zentrum, die sich vom Phenanthridin ableiten, einige Bedeutung. Für derartige Moleküle ist eine Einschlebung in die DNA als verantwortlicher Wirkungsmechanismus diskutiert worden ⁶⁶⁾, wobei allerdings eine planare Zone von einer gewissen Mindestgröße Voraussetzung ist ²⁾. So sollte geklärt werden,

wie sich eine Flächenvergrößerung durch Phenyl-Substitution in 3-Stellung bei dem sehr gut *T. gambiense* wirksamen 6-Amidino-2-(4-amidino-phenyl)-thionaphthen ²¹⁾ auswirkt, wobei allerdings bei Verbindung IIIe im Modell eine gleichzeitige Einordnung der beiden Phenylringe in eine Ebene nicht mehr möglich ist. IIIe zeigte im Mäuseversuch nur noch schwache trypanocide Wirksamkeit. Diese negative Auswirkung der Flächenvergrößerung auf die trypanocide Aktivität wurde ebenfalls von W. Pfeifer ⁷⁰⁾ an verschiedenen Thionaphthenderivaten und von H. Fick ²⁸⁾ an Indolderivaten festgestellt. Auffallend ist allerdings die gute antibakterielle Wirksamkeit von IIIe gegen *Staphylococcus aureus*.

Trypanocide Diamidine, bei denen die beiden Amidinobenzol-Flanken durch einen 5-Ring-Heterocyclus verbunden sind, wurden mit dem 2,5-Bis-(4-amidino-phenyl)-1,3,4-oxdiazol, das sehr gute Wirksamkeit gegen *T. rhodesiense* und gute gegen *T. gambiense* und *T. congolense* zeigte, von R. Fernbach ²⁷⁾ zum ersten Mal hergestellt. Wird in diesem Molekül der Oxdiazolring durch Furan, Thiophen oder Pyrrol ²⁸⁾ ersetzt, so sinkt die Wirksamkeit deutlich ab, während sie bei Ersatz durch Imidazol ⁹⁵⁾ voll erhalten bleibt. Es galt nun, weitere Diamidine mit 5-Ring-Heterocyclen zwischen den beiden Amidinobenzol-Flanken herzustellen, wobei der 5-Ring mindestens zwei Heteroatome enthalten sollte. Besondere Beachtung schien hierbei das Oxazol zu verdienen, dessen Derivate aus α -Aminosäuren und Proteinen gewonnen werden können, so daß man eine gewisse Beziehung zu diesen, im lebenden Organismus eine große Rolle spielenden Verbindungen sehen kann ⁹⁶⁾. Außerdem sollte Oxazol bei einer eventuellen Einlagerung in die DNA in besonderem Maß zur Bildung von Wasserstoffbrücken befähigt sein. Das von mir hergestellte 2,5-Bis-(4-amidino-phenyl)-oxazol VIc hatte dasselbe Wirkungsspektrum wie die entsprechende Imidazol-Verbindung ⁹⁵⁾, war jedoch etwas weniger wirksam. Die 3',4''-Verbindung VIIc zeigt

gegenüber der 4',4''-Verbindung VIc geringere Wirksamkeit, was mit den Ergebnissen von E. Walkenhorst⁹⁵⁾ an den entsprechenden Imidazolverbindungen übereinstimmt.

Die Diamidine VIc und VIIc fluoreszieren stark. Bei der Anwendung von am Tageslicht stark fluoreszierenden Arzneimitteln ist jedoch stets mit der Gefahr der Photosensibilisierung zu rechnen. Die äußerst schwach fluoreszierenden Diamidine XIc und XIIb leiten sich von VIc durch Einschubung einer CH_2 - bzw. einer OCH_2 -Gruppe zwischen eine Amidinobenzol-Flanke und den Heterocyclus ab, wobei der Abstand der kationischen Zentren größer wird. 2-(4-Amidino-phenoxy-methyl)-5-(4-amidino-phenyl)-oxazol, XIIb, kann man als Kombination von zwei Bauprinzipien betrachten, wenn man sich die Phenoxy-methyl-Flanke aus dem Pentamidin^(R) und die Phenyl-oxazol-Flanke aus Verbindung VIc entnommen denkt. XIc und XIIb waren weniger wirksam als VIc.

Nun galt es, aromatische Diamidine herzustellen, die als heterocyclische Brücke einen 5-Ring mit zwei nebeneinanderliegenden Heteroatomen haben. Ist dieser 5-Ring Pyrazol, erhält man XVc, wählt man Isoxazol, kommt man zu XIVc. Während XVc gegenüber VIc keine Verbesserung bedeutet, erhielt man mit XIVc eine Verbindung, die eine ausgezeichnete, sehr spezifische Wirksamkeit gegen T. rhodesiense zeigt. Ob diese Spezifität eventuell darauf zurückzuführen ist, daß vom Rezeptor zu den beiden nebeneinanderliegenden Heteroatomen der Brücke nur eine Wasserstoffbrücke besteht, muß noch geklärt werden.

Verbindungen mit einem 5-Ring-Heterocyclus zwischen zwei Amidinobenzol-Flanken zeigen meist eine gewisse Wirksamkeit gegen T. congolense. Bei Diamidinen anderer Baureihen wie Berenil^(R) und 6-Amidino-2-(4-amidino-phenyl)-indol²⁰⁾ scheint die Wirksamkeit

gegen *T. congolense* durch eine NH-Gruppe in der Brücke begünstigt zu sein. Durch Darstellung von 3-(4-Amidino-anilino)-5-(4-amidino-phenyl)-1,2,4-triazol XXVIc sollte festgestellt werden, ob die Einschlebung einer NH-Gruppe die beim 3,5-Bis-(4-amidino-phenyl)-1,2,4-triazol ⁹⁵⁾ kaum vorhandene *T. congolense* - Wirksamkeit deutlich verbessert und damit auch in dieser Baureihe eine Bedeutung hat, wie beim 5 (bzw. 6) -Amidino-2-(4-amidino-anilino)-benzimidazol ⁹⁵⁾. Das dem Diamidin XXVIc zugrunde liegende Stammolekül, das 3-Amino-1,2,4-triazol, hat als Herbizid Bedeutung, wobei u. a. ein Eingriff in den Purinstoffwechsel diskutiert wird ⁴¹⁾, und hat auch cancerostatische Eigenschaften ⁸⁸⁾. Die biologischen Testergebnisse liegen noch nicht vor.

Es ist bereits mehrfach mit wechselndem Erfolg versucht worden, durch Einführung von Halogensubstituenten im Benzolkern in 3-Stellung zur Amidinogruppe eine Wirkungssteigerung bei aromatischen Diamidinen zu erreichen. So erhöhte die Einführung von Halogenen in Diamidine der Diphenoxyalkanreihe, z. B. bei 1,3-Bis-(2-fluoro-4-amidino-phenoxy)-propan ⁹⁾, die antibakterielle Wirksamkeit deutlich, während die trypanocide eher abnahm. Die Einführung von Halogenen steigerte bei Stilbamidin ^(R) die Aktivität gegen *T. rhodesiense* und *T. equiperdum* ²⁹⁾. Besondere Beachtung scheint die Einführung von Halogen, und damit einer lipophilen Gruppe, dadurch zu verdienen, daß für Diamidine in zunehmendem Maß ein Angriff an den Membranen diskutiert wird. Mit Hilfe von XIXe und XXe sollte, meines Wissens zum ersten Mal, der Einfluß eines Chlorsubstituenten auf Diamidine, bei denen als aromatisches Grundgerüst ein mit einem Benzolring anellierter 5-Ring-Heterocyclus mit einem Phenylrest in 2-Stellung vorliegt, geprüft werden. Im Mäuseversuch zeigten XIXe und XXe gegenüber dem sehr gut *T. rhodesiense*-wirksamen 5-Amidino-2-(4-amidino-phenyl)-benzo [b] furan ²⁰⁾ eine deutlich abgeschwächte Aktivität; hinwiederum

erwies sich XIXe als gut wirksam gegen T. evansi.

Tri- und Tetra-Amidine sind meines Wissens nur einmal hergestellt und auf ihre trypanocide Wirksamkeit geprüft worden. H. Barber und R. Slack⁶⁾ berichten, daß Tetra-(4-amidino-phenyl)-äthylen und 1-(3,5-Diamidino-phenoxy)-3-(3-amidino-5-cyano-phenoxy)-propan gegen T. equiperdum keine Wirksamkeit zeigten und gegenüber den entsprechenden Diamidinen deutlich toxischer waren. Es schien interessant zu untersuchen, ob ein Triamidin einer anderen Baureihe zu ähnlichen Ergebnissen führt. Aus den unten dargelegten chemischen Gründen wurde zu diesem Zweck das 5,7-Diamidino-2-(4-amidino-phenyl)-benzo [b] furan XXIIe hergestellt. Die biologischen Testergebnisse liegen noch nicht vor

Die biologischen Prüfungen an Mäusen wurden von Herrn Dr. W. Raether, Farbwerke Hoechst AG. Parasitologisches Institut, Frankfurt/Main - Höchst, durchgeführt.

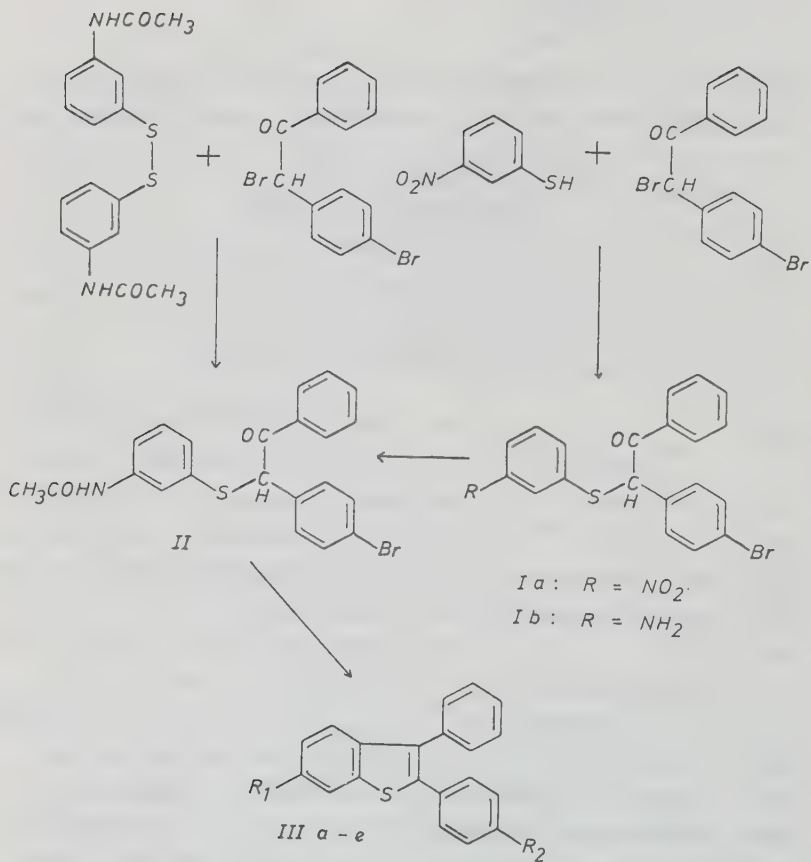
I. RINGSYSTEME

Bei den in der vorliegenden Untersuchung dargestellten Diamidinen handelt es sich um Verbindungen mit substituierten heterocyclischen Ringen:

1. 2.3-Diphenyl-thionaphthene
2. 2.5-Bis-substituierte -Oxazole
3. 3.5-Diphenyl-isoxazole
4. 3.5-Diphenyl-pyrazole
5. 2-Phenyl-benzo [b] furane
6. 3-Anilino-5-phenyl-1.2.4-triazole

zu 1. Thionaphthen und seine Derivate sind gut untersuchte Verbindungen ³⁸⁾; für 2.3-Diphenyl-thionaphthene sind jedoch in der Literatur nur wenige Synthesen angegeben. H. Staudinger und J. Siegwart ³⁶⁾ erhielten aus 1.1-Diphenyl-2-chlor-2-phenyl-äthylen-sulfid wahrscheinlich 2.3-Diphenyl-thionaphthen, das jedoch nach ihren Angaben nicht gesichert war. Die Synthesen von F. Sauter und A. Dzerovicz ³²⁾ aus 2-Methylmercapto-benzophenon und α -Chlor-phenylessigsäure nach Krollpfeiffer und von G. Capozzi und Mitarbeiter ¹⁶⁾ aus [1.2-Diphenyl-(2-phenylmercapto)-vinyl] -(4-brom-benzolsulfonsäure)-ester, wurden erst nach Abschluß meiner Versuche zur Darstellung von 2.3-Diphenyl-thionaphthenen bekannt. So griff ich auf die Arbeit von R. Röfleer ⁷⁸⁾ am hiesigen Institut zurück, der 6-Methoxy-2.3-diphenyl-thionaphthen, nach einem Verfahren von O. Dann und M. Kokorudz ²²⁾, durch Ring-schluß von 2-(3-Methoxy-phenylmercapto)-1-oxo-1.2-diphenyl-äthan in Polyphosphorsäure bei 100° erhalten hatte. Um zu dem als Ausgangs-verbindung für die Herstellung des Diamidins IIIe benötigten Dinitril IIId zu gelangen, war von vornherein der Einsatz von verschieden sub-

FORMELSCHEMA 1

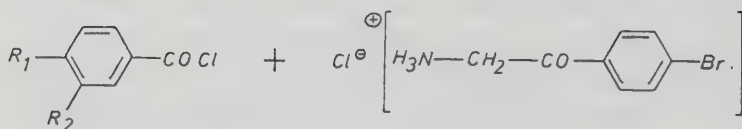


	R_1	R_2
III a	NHCOCH ₃	Br
III b	NH ₂	Br
III c	Br	Br
III d	CN	CN
III e	$[\text{C}(\text{NH}_2)_2]^+\text{Cl}^-$	$[\text{C}(\text{NH}_2)_2]^+\text{Cl}^-$

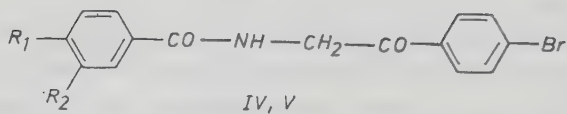
stituiertem 2-(3-X-phenylmercapto)-1-oxo-1-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-äthan mit $X = \text{Halogen, } -\text{CN, } -\text{NO}_2, -\text{CHO, } -\text{CH}_2\text{OH, } -\text{COOH, } -\text{CH}_3$, oder mit geschütztem $-\text{NH}_2$, zum Ringschluß denkbar. Da H. H a h n ³⁷⁾ beim Ringschlußversuch mit $X = -\text{CH}_3$ und R. R ö ß - l e r ⁷⁷⁾ beim Versuch unsubstituiertes 2,3-Diphenyl-thionaphthen darzustellen, kein eindeutiges Ringschlußprodukt erhalten hatten, war anzunehmen, daß eine Gruppe mit starkem +M- oder +I-Effekt den Ringschluß begünstigt. Daher wurde $X = \text{NHCOCH}_3$ gewählt. Der Thioäther II wurde, da 3-Acetamino-thiophenol an der Luft nicht stabil ist, in Variation einer von Th. Z i n c k e und J. M ü l l e r ¹⁰¹⁾ angegebenen Methode in einer Eintopfreaktion durch Reduktion von Bis-(3-acetamino-phenyl)-disulfid ³³⁾ mit Natriumsulfid und anschließender Umsetzung mit 2-Brom-1-oxo-1-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-äthan ⁶⁰⁾ gewonnen. Dieser Weg lieferte bessere Ergebnisse als der zweite in Schema 1 angegebene, welcher 3-Nitro-thiophenol benützt.

zu 2. 2,5-Bis-substituierte-Oxazole haben als Szintillatoren weite Verbreitung gefunden. Entsprechend viele Darstellungsmöglichkeiten ⁹⁶⁾ sind entwickelt worden. Ich griff stets auf den Ringschluß von acylierten α -Aminocarbonyl-Verbindungen zum entsprechenden Oxazol zurück. Dieser Ringschluß wurde bei den Dibrom-Verbindungen IV und IX in konz. Schwefelsäure ¹⁾, bei den Cyano-substituierten Verbindungen V und X, wegen der mit konz. Schwefelsäure erfolgten Verseifung zum Säureamid, in Phosphoroxidtrichlorid ⁷⁾ durchgeführt und gelang stets in guten Ausbeuten. In wesentlich schlechteren Ausbeuten erhielt ich die als Vorstufen benötigten Acylaminocarbonyl-Verbindungen IV, V, IX und X, wobei sich besonders die schlechte Löslichkeit der eingesetzten α -Amino-keton-hydrochloride, die nur als Salz stabil sind, nachteilig auswirkte. Verbindung IV, IX bzw. V wurden durch Umsetzung der entsprechenden Säurechloride mit 2-Amino-1-oxo-1-(4-brom-phenyl)-äthan ⁵⁾ in Eisessig/Natriumacetat ¹⁾ bzw.

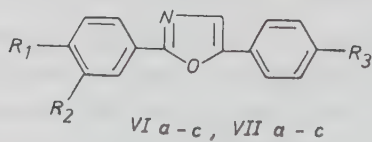
FORMEL SCHEMA 2



R_1	R_2
Br	H
H	CN



	R_1	R_2
IV	Br	H
V	H	CN



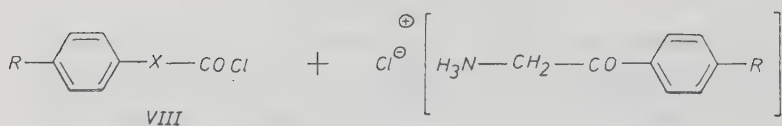
	R_1	R_2	R_3
VI a	Br	H	Br
VI b	CN	H	CN
VI c	$[\text{C}(\text{NH}_2)_2]^\oplus \text{Cl}^\ominus$	H	$[\text{C}(\text{NH}_2)_2]^\oplus \text{Cl}^\ominus$
VII a	H	CN	Br
VII b	H	CN	CN
VII c	H	$[\text{C}(\text{NH}_2)_2]^\oplus \text{Cl}^\ominus$	$[\text{C}(\text{NH}_2)_2]^\oplus \text{Cl}^\ominus$

in Pyridin ⁷⁾ gewonnen. Die Darstellung von X erfolgte in Anlehnung an eine Methode von M. L e f f l e r und R. A d a m ⁵²⁾, eine Variation der Schotten-Baumann - Reaktion: Zu einer Emulsion der Lösungen des Säurechlorids VIII in Benzol und des 2-Amino-1-oxo-1-(4-cyano-phenyl)-äthan-hydrochlorids ⁸⁹⁾ in Wasser wurde vorsichtig Natronlauge getropft. Dabei durfte die Reaktionsmischung nie alkalisch werden, da bei pH 8-9 Selbstkondensation des α -Amino-ketons zum entsprechenden Pyrazin eintritt.

zu 3. Für das unsubstituierte 3,5-Diphenyl-isoxazol sind in der Literatur eine Reihe von Synthesen bekannt ⁷⁴⁾. So setzte J. R o t h ⁷⁹⁾ 2,3-Epoxy-1-oxo-1,3-diphenyl-propan mit Hydroxylamin um, K. v. A u w e r s ⁴⁾ stellte es aus 2-Brom-3-oxo-1,3-diphenyl-propen-(1) und Hydroxylamin her. Ich griff auf die Methode zurück, nach der C. C l a i s e n ¹⁹⁾ zum ersten Mal ein Isoxazol unter dem Namen Monazol und J. W i s l i c e n u s ¹⁰⁰⁾ 3,5-Diphenyl-isoxazol herstellte, nämlich auf die Umsetzung eines 1,3-Diketons mit Hydroxylamin. Die Darstellung des Isoxazols XIVa erfolgte aus dem 1,3-Diketon XIII ³¹⁾ und Hydroxylamin unter Zusatz von Natronlauge, wobei sich Dioxan statt des üblichen Methanols bewährte und darauf geachtet wurde, daß die Mischung erst gegen Ende der Reaktion alkalisch wurde. Das mit Natriumhydrid in Benzol aus 4-Brom-acetophenon und 4-Brom-benzoesäure-methyl-ester hergestellte 1,3-Diketon XIII ³¹⁾ konnte ich aus den gleichen Ausgangssubstanzen einfacher mit Natriummethylat in wenig absol. Methanol in nahezu gleicher Ausbeute herstellen.

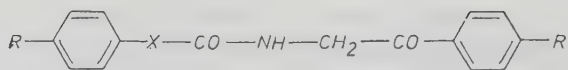
zu 4. 3,5-Bis-(4-brom-phenyl)-pyrazol ^{56,58)}, XVa, wurde zuletzt von J. L o n d o n und L. Y o u n g ⁵⁸⁾ aus 2,7-Dihydro-3,6-bis-(4-brom-phenyl)-1,4,5-thiadiazepin gewonnen. M. L i p p und

FORMELSCHEMA 3



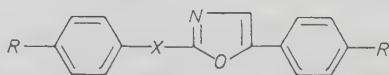
$\begin{array}{cc} \text{R} & \text{X} \\ \text{Br} & \text{CH}_2 \\ \text{VIII: CN} & \text{OCH}_2 \end{array}$

$\begin{array}{l} \text{R} = \text{Br} \\ \text{R} = \text{CN} \end{array}$



IX, X

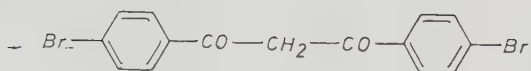
$\begin{array}{cc} \text{R} & \text{X} \\ \text{IX: Br} & \text{CH}_2 \\ \text{X: CN} & \text{OCH}_2 \end{array}$



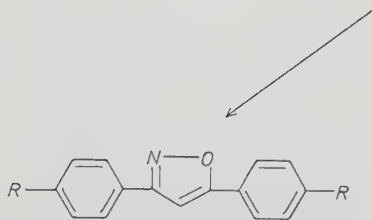
XI a - c, XII a - b

	R	X
XI a	Br	CH ₂
XI b	CN	CH ₂
XI c	[C(NH ₂) ₂] [⊕] Cl [⊖]	CH ₂
XII a	CN	OCH ₂
XII b	[C(NH ₂) ₂] [⊕] Cl [⊖]	OCH ₂

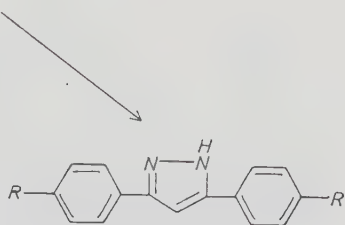
FORMELSCHEMA 4



XIII



XIV a - c



XV a - c

XIV a : R = Br

XIV b : R = CN

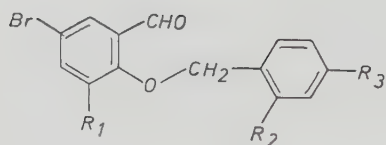
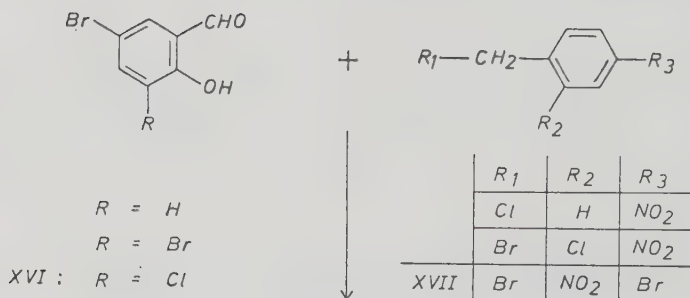
XIV c : R = $[\text{C}(\text{NH}_2)_2]^\oplus\text{Cl}^\ominus$

XV a : R = Br

XV b : R = CN

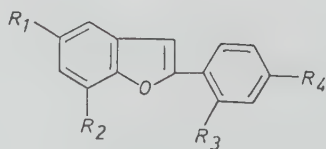
XV c : R = $[\text{C}(\text{NH}_2)_2]^\oplus\text{Cl}^\ominus$

FORMELSCHEMA 5



XVIII a - e

	R_1	R_2	R_3
XVIII a	H	Cl	NO_2
XVIII b	Cl	H	NO_2
XVIII c	Br	H	NO_2
XVIII d	Cl	Cl	NO_2
XVIII e	H	NO_2	Br



XIX a - f, XX a - e, XXI a - e, XXII a - d, XXIII

		R_1	R_2	R_3	R_4
XIX	a	Br	H	Cl	NO ₂
XIX	b	Br	H	Cl	NH ₂
XIX	c	Br	H	Cl	Br
XIX	d	CN	H	Cl	CN
XIX	e	$[C(NH_2)_2]^+Cl^-$	H	Cl	$[C(NH_2)_2]^+Cl^-$
XIX	f	CN	H	CN	CN

XX	a	Br	Cl	H	NO ₂
XX	b	Br	Cl	H	NH ₂
XX	c	Br	Cl	H	Br
XX	d	CN	Cl	H	CN
XX	e	$[C(NH_2)_2]^+Cl^-$	Cl	H	$[C(NH_2)_2]^+Cl^-$

XXI	a	Br	Br	H	NO ₂
XXI	b	Br	Br	H	NH ₂
XXI	c	Br	Br	H	Br
XXI	d	CN	CN	H	CN
XXI	e	$[C(NH_2)_2]^+Cl^-$	$[C(NH_2)_2]^+Cl^-$	H	$[C(NH_2)_2]^+Cl^-$

XXII	a	Br	Cl	Cl	NO ₂
XXII	b	Br	Cl	Cl	NH ₂
XXII	c	Br	Cl	Cl	Br
XXII	d	CN	Cl	Cl	CN

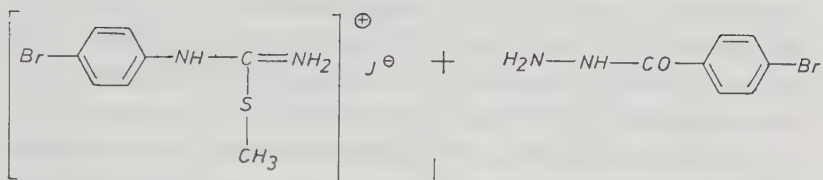
XXIII		Br	H	NO ₂	Br
-------	--	----	---	-----------------	----

Mitarbeiter ⁵⁶⁾ erhielten XVa früher nach einem Verfahren, daß auch ich benutzte, und das bereits L. K n o r r ⁴⁹⁾ zur Synthese von 3.5-Diphenyl-pyrazol angegeben hatte, nämlich durch Umsetzung von Bis-(4-brom-benzoyl)-methan ³¹⁾, XIII, mit Hydrazin. Die von mir erhaltene Ausbeute war, vermutlich wegen des reineren Ausgangsproduktes XIII, erheblich höher als die früher angegebene ⁵⁶⁾.

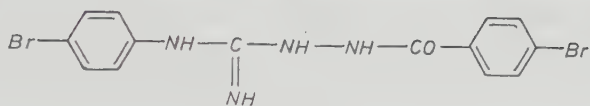
zu 5. Von den zahlreichen Möglichkeiten zur Darstellung von 2-Phenylbenzo [b] furanen durch alkalischen ^{47, 62, 87)} oder sauren ^{17, 22, 23, 40)} Ringschluß, ist in der vorliegenden Untersuchung stets auf den Ringschluß einer aktiven, CH-aciden Aryl-O-CH₂-Gruppe mit einer passend benachbarten Aryl-CO-Funktion durch alkalische, intramolekulare Kondensation nach K n o e v e n a g e l zurückgegriffen worden. Es wurden zunächst aus den entsprechend substituierten Salicylaldehyden und den entsprechend substituierten Nitro-benzylhalogeniden in alkalischem Alkohol die Äther XVIIIa, XVIIIb, XVIIIc, XVIIId, XVIIIe hergestellt, die nach einem von G. B e r g e n ¹⁰⁾ angegebenen Verfahren in Dimethylformamid bzw. im Falle von XVIIIe in Methanol mit katalytischen Mengen Natriummethylat zu den Benzo [b] furanen XIXa, XXa, XXIa, XXIIa und XXIII ringgeschlossen wurden.

zu 6. Von den Darstellungsmöglichkeiten ⁵¹⁾ für in 5-Stellung substituierte 3-Amino-triazole wurde die klassische, von J. T h i e l e ^{90, 91)} entwickelte Synthese, der Ringschluß von acylierten Amino-guanidinen in alkalischem Medium, herangezogen. H. G e h l e n und Mitarbeiter ³²⁾ wendeten diese Reaktion zum ersten Mal auf in 4-Stellung arylierte 1-Acyl-amino-guanidine an und stellten so 3-Anilino-5-phenyl-triazol dar. Das als Ausgangsprodukt benötigte 3-Amino-guaninderivat XXV wollte ich zunächst nach einer Methode von G. C i s p e n s und Mitarbeiter ¹⁸⁾, der aus Benzoesäurehydrazid und Phenylcyanimid

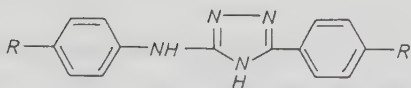
FORMELSCHEMA 6



XXIV



XXV



XXVI a - c

XXVI a : R = Br

XXVI b : R = CN

XXVI c : R = $[\text{C}(\text{NH}_2)_2]^+ \text{Cl}^-$

durch Erhitzen mit konz. Salzsäure 1-Benzamino-3-phenyl-guanidin erhalten hatte, aus den entsprechenden Brom-substituierten Verbindungen darstellten; es wurde jedoch nur der durch Verseifung von 4-Brom-phenylcyanimid entstandene 4-Bromphenylharnstoff gefaßt, welcher massenspektroskopisch erkannt wurde. Schließlich kombinierte ich die Methoden von C. Bossinger¹³⁾, der N-Phenyl-S-methyl-isothioharnstoff und Hydrazin zu 1-Amino-3-phenyl-guanidin umsetzte, und von E. Hoggarth⁴²⁾, der S-Methyl-isothioharnstoff und Benzoesäurehydrazid zu Benzamino-guanidin umgesetzt hatte, und ließ 4-Brombenzoesäurehydrazid mit N-(4-Brom-phenyl)-S-methyl-isothioharnstoff, XXIV, reagieren. Das so gewonnene XXV wurde durch Kochen in 10-proz. Kalilauge¹⁸⁾ zur 3-Amino-triazol-Verbindung XXVIa ringgeschlossen.

II. SUBSTITUENTEN

1. Amidino - Gruppe

Die Di- bzw. Triamidino-Verbindungen der vorliegenden Untersuchung wurden stets nach der Methode von A. Pinner⁷³⁾ aus den entsprechenden Di- bzw. Tricyano-Verbindungen über die nicht weiter charakterisierten Di- bzw. Triiminoäther- di- bzw. trihydrochloride hergestellt. Dabei bewährte es sich oft, nicht ausgefallene oder schlecht filterbare Iminoätherhydrochloride durch Zusatz von trockenem Äther aus der Chloroformlösung bzw. -suspension auszufällen.

o-Substituierte aromatische Nitrile lassen sich nur in seltenen Fällen, wahrscheinlich z. T. auf Grund sterischer Hinderung, nach der

Pinner-Methode umsetzen. So konnten A. Pinner⁷¹⁾ aus 2,4-Dimethyl-benzonitril oder 1-Cyano-naphthalin und H. King⁴⁸⁾ aus 1,5-Dicyano-naphthalin nicht die entsprechenden Iminoäther erhalten. Ähnliche Beispiele sind auch für andere o-substituierte Nitrile bekannt^{70, 76)}. Eine Ausnahme sind offensichtlich Verbindungen, bei denen sich in o-Stellung zur Cyano-Gruppe eine Sauerstofffunktion befindet. So gelang A. Pinner⁷²⁾ die Umsetzung von 2-Äthoxy-benzonitril und A. Easson und F. Pyman²⁶⁾ von 2-Hydroxy-benzonitril. Hiernach erscheint die Umsetzung des Trinitrils XXId zum Triamidin XXIIe erklärlich. Ob die sterische Hinderung für diese Reaktion dadurch geringer wird, daß es sich beim ankondensierten Ring nicht um einen 6- sondern um einen 5-Ring handelt und inwieweit sich eine eventuelle Protonierung des Heteroatoms²⁵⁾ günstig für die Umsetzung einer α -ständigen Cyano-Gruppe nach Pinner erweist, dürfte bisher in keinem Fall untersucht sein.

2. Cyano - Gruppe

Die Di- bzw. Tricyano - Verbindungen wurden entweder durch Ringschluß bereits Cyano-substituierter Vorstufen wie bei Verbindung XIIa, oder durch Austausch von Brom gegen die Cyano-Gruppe mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin^{45, 93)} wie bei IIIId, VIb, VIIb, XIb, XVb, XIXd, XXd, XXId, XXIIId und XXVIb oder in Dimethylformamid³⁰⁾ wie bei XIVb, erhalten. Die Umsetzung der Brom- und Chlor-substituierten 2-Phenyl-benzo [b] furane XIXc, XXc und XXIIc mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin sollte so gesteuert werden, daß möglichst nur die Brom-Substituenten, nicht jedoch Chlor gegen die Cyano-Gruppe ausgetauscht werden sollten. So gibt L. Friedmann³⁰⁾ an, daß Arylchloride gewöhnlich in 18 - 24 Stdn. in Chinolin bei 190-240° mit Kupfer(I)-cyanid zum Nitril umgesetzt werden können, während diese Reaktion bei Arylbromiden bereits in 2-8 Stdn. bei 130-200° abgeschlos-

sen ist ⁶³⁾. Es stellte sich jedoch heraus, daß bei den untersuchten Verbindungen auch das Chlor recht schnell austauscht, so daß bereits bei Reaktionszeiten unter einer Stde. die Trinitrile XIXf und XXId aus XIXc und XXc erhalten wurden. Bei Abkürzung der Reaktionszeiten wurden zwar die Dinitrile XIXd, XXd und XXIIId erhalten, jedoch war die Aufarbeitung wegen der vielen entstandenen Nebenprodukte und der schlechten Löslichkeit der Dinitrile in zur Säulenchromatographie geeigneten Lösungsmitteln schwierig. So zeigte ein DC des Rohproduktes von XXIIId 14 Flecken; diese schwer zugängliche Verbindung wurde nicht zum Amidin weiterverarbeitet. Verbindung XXIII ließ sich wegen Nebenreaktionen nicht in das entsprechende Dinitril überführen.

3. Brom

Di- bzw. Tribrom-substituierte, ringgeschlossene Verbindungen erhielt man durch Einsatz der entsprechend Brom-substituierten Ausgangsverbindungen zum Ringschluß wie bei VIa, XIa, XIVa, XVa, XXVIa oder durch Sandmeyer-Reaktion von Aminen nach Diazotierung mit Nitrosylschwefelsäure ⁴⁴⁾ mit Kupfer(I)-bromid in 48-proz. Bromwasserstoffsäure ⁶⁸⁾ wie bei Verbindung IIIc, XIXc, XXc, XXIc und XXIIc.

4. Amino - Gruppe

Amino-substituierte, ringgeschlossene Verbindungen erhielt man durch Einsatz der entsprechenden, Acetamino-substituierten Ausgangsverbindung zum Ringschluß und anschließende Entacetylierung wie bei Verbindung IIb oder durch Reduktion der entsprechenden Nitro-Verbindung mit Zinn(II)-chlorid und konz. Salzsäure in Eisessig mit anschließender Zerlegung des Hexachlorostannates mit Natriumsulfid in ammoniakalischer Lösung wie bei XIXb, XXb, XXIb und XXIIb.

III. Untersuchung der Basizität einiger Diamidine in Wasser

Für die Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen Basizität von Diamidinen und biologischer Aktivität ist die Kenntnis der pK_S -Werte in Wasser erforderlich.

Da die Löslichkeit der meisten Diamidine in Wasser äußerst gering ist, mußte auf die potentiometrische und die konduktimetrische pK_S -Bestimmung verzichtet und die spektralphotometrische Methode herangezogen werden. Diese Methode ist dann anwendbar, wenn ein neutrales Molekül einer Verbindung ein anderes UV-Absorptionsspektrum aufweist als das entsprechende Ion.

Die zu untersuchende Verbindung wurde in genau gleicher Konzentration in mehreren Glykokoll-Pufferlösungen von unterschiedlichem pH gelöst. Die pH-Werte wurden so gewählt, daß man Lösungen des neutralen Diamidins der protonierten Form und von beiden Formen nebeneinander erhielt. Dann wurden die UV-Absorptionsspektren mit einem Registrierenden Spektralphotometer DMR 21 der Fa. ZEISS in 1 cm Quarz-Küvetten gegen Pufferlösungen der entsprechenden Zusammensetzung gemessen. Nun wählte man eine geeignete Wellenlänge, bei der die Unterschiede der Extinktionen der Spektren einer Substanz bei verschiedenen pH-Werten möglichst groß sind und sich die Extinktion des einzelnen Spektrums bei Variation der Wellenlänge möglichst wenig ändert, aus. Aus den Extinktionsunterschieden läßt sich der pK_S -Wert berechnen³⁾. Besonders einfach ist jedoch eine graphische Auswertung, die in solchen Fällen, in denen sich die Spektren bei pH-Änderungen nur wenig ändern, wie in der vorliegenden Untersuchung meist der Fall, zuverlässigere Ergebnisse liefert. Die Extinktionen bei der gewählten Wellenlänge trägt man gegen die pH-Werte der gemessenen Lösung auf, wie am Beispiel des 6-Amidino-2-(4-amidino-

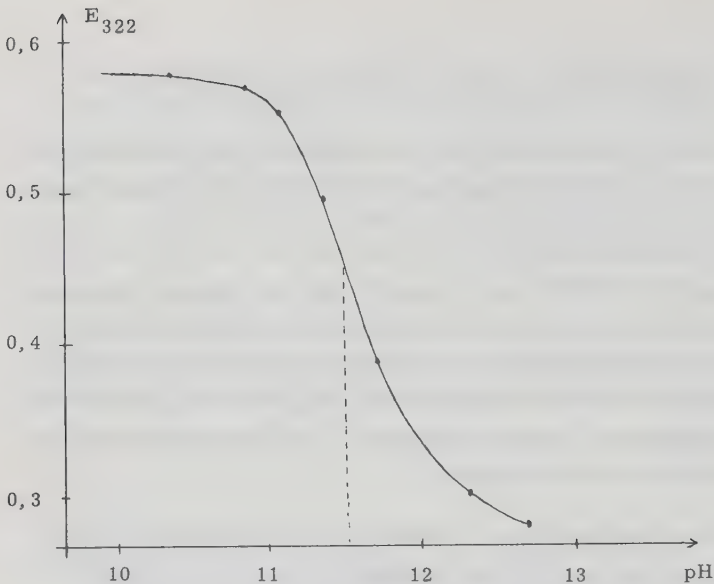


Abb. 1

phenyl)-thionaphthen in Abb. 1 gezeigt. Der Wendepunkt der erhaltenen Kurve gibt den pK_S -Wert an. Die erhaltenen pK_S -Werte sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. In den abgebildeten Spektren sind wegen der größeren Übersichtlichkeit nicht alle der zur Auswertung herangezogenen Kurven eingezeichnet.

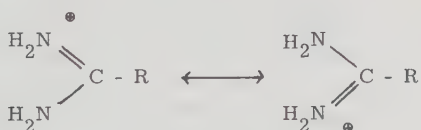
Bei der Bewertung der Ergebnisse sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

1. Die Genauigkeit der pK_S -Bestimmung auf spektralphotometrischem Weg ist umso größer, je mehr sich die UV-Absorptionsspektren des neutralen Moleküls und des Ions unterscheiden. So konnte, wie man aus den abgebildeten Spektren sieht, der pK_S -Wert von 6-Amidino-2-

(4-amidino-phenyl)-thionaphthen sehr gut bestimmt werden, während z.B. der auf spektral-photometrischem Weg bestimmte pK_S - Wert von 6-Amidino-2-(3-amidino-phenyl)-thionaphthen mit wesentlich größerer Unsicherheit behaftet ist.

2. Die untersuchten Moleküle waren durch die zwei Amidino-Gruppen an zwei verschiedenen Stellen substituiert und so sollte man zwei pK_S -Werte erwarten. Es wurde jedoch stets nur ein pK_S -Wert gefunden, was vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß sie zu dicht beieinanderliegen, so daß auf spektralphotometrischem Weg ein "Misch- pK_S -Wert" bestimmt wird. Immerhin könnte man nach den bei verschiedenen pH-Werten aufgenommenen UV-Absorptionsspektren des 5-Amidino-2-(4-amidino-phenyl)-benzo [b] furans vermuten, daß es neben dem angegebenen pK_S -Wert von 11,2 noch einen zweiten von $\approx 11,7$ geben könnte, welcher durch den Kurvenverlauf um 260 nm angedeutet scheint.

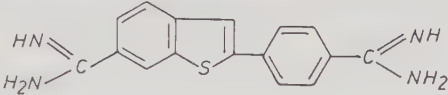
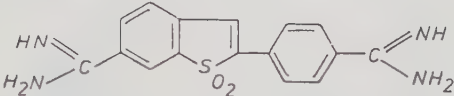
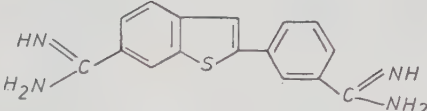
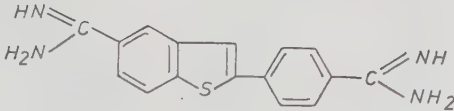
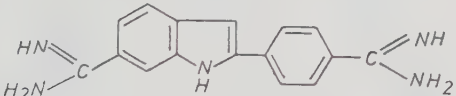
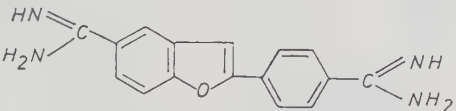
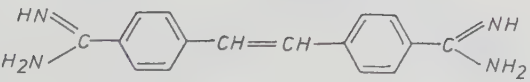
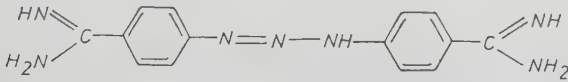
Amidine sind stark basische Verbindungen, da das Amidinium-Kation im Gegensatz zur freien Base im besonderen Maße durch Mesomerie stabilisiert ist.



Zwar wird die Basenstärke sehr von Substituenten beeinflusst, so haben Acetamidin und O-Methyl-isoharnstoff pK_S - Werte 12,4 bzw. 9,8⁵⁰⁾, jedoch liegen die pK_S -Werte der von mir untersuchten aromatischen Diamidine recht dicht bei dem des Benzamidins von 11,6. Für Diamidine, bei denen als aromatisches Grundgerüst ein mit einem Benzolring

anellierter 5-Ring-Heterocyclus mit einem Phenylrest in 2-Stellung vorliegt, scheint die Stellung der beiden Amidino-Substituenten in 4'.5 bzw. in 3'.6 oder 4'.6 für die Basizität keine große Rolle zu spielen, während dem Heteroatom wohl einige Bedeutung zukommt. Alle von mir untersuchten Diamidine sind bei einem pH von 7 praktisch vollständig protoniert.

Tabelle 1

VERBINDUNG	PK _S
	11,5
	11,9
	11,3
	11,6
	11,1
	11,2
	11,5
	10,5 ⁵⁷⁾

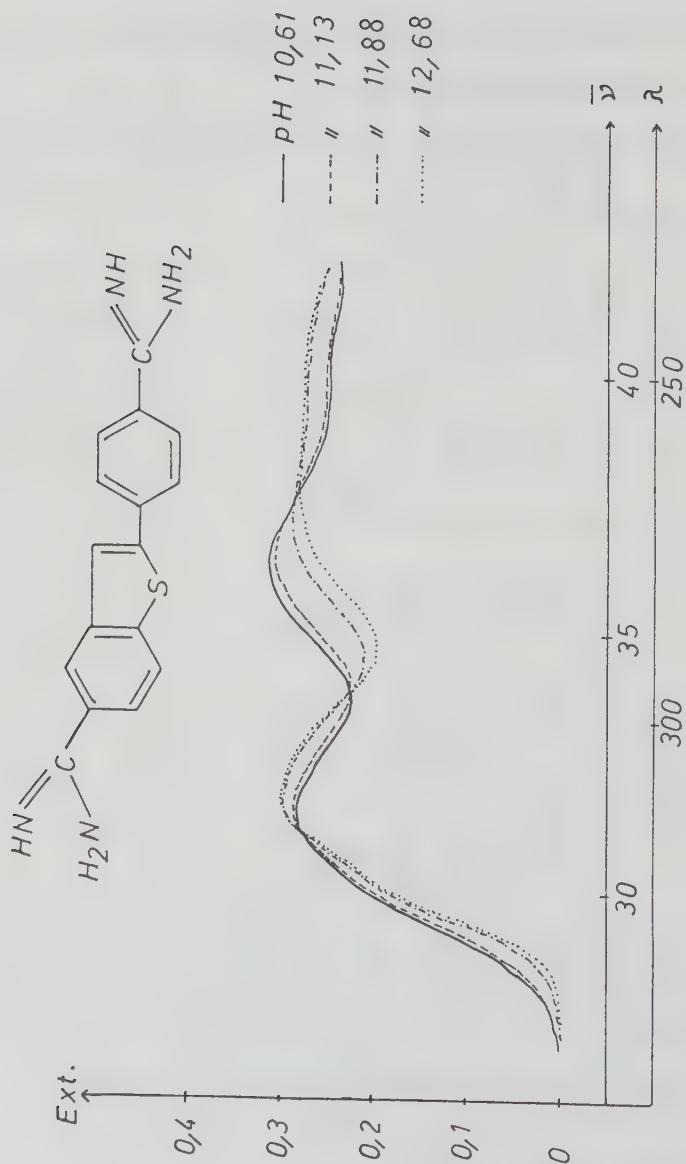


Abb. 2

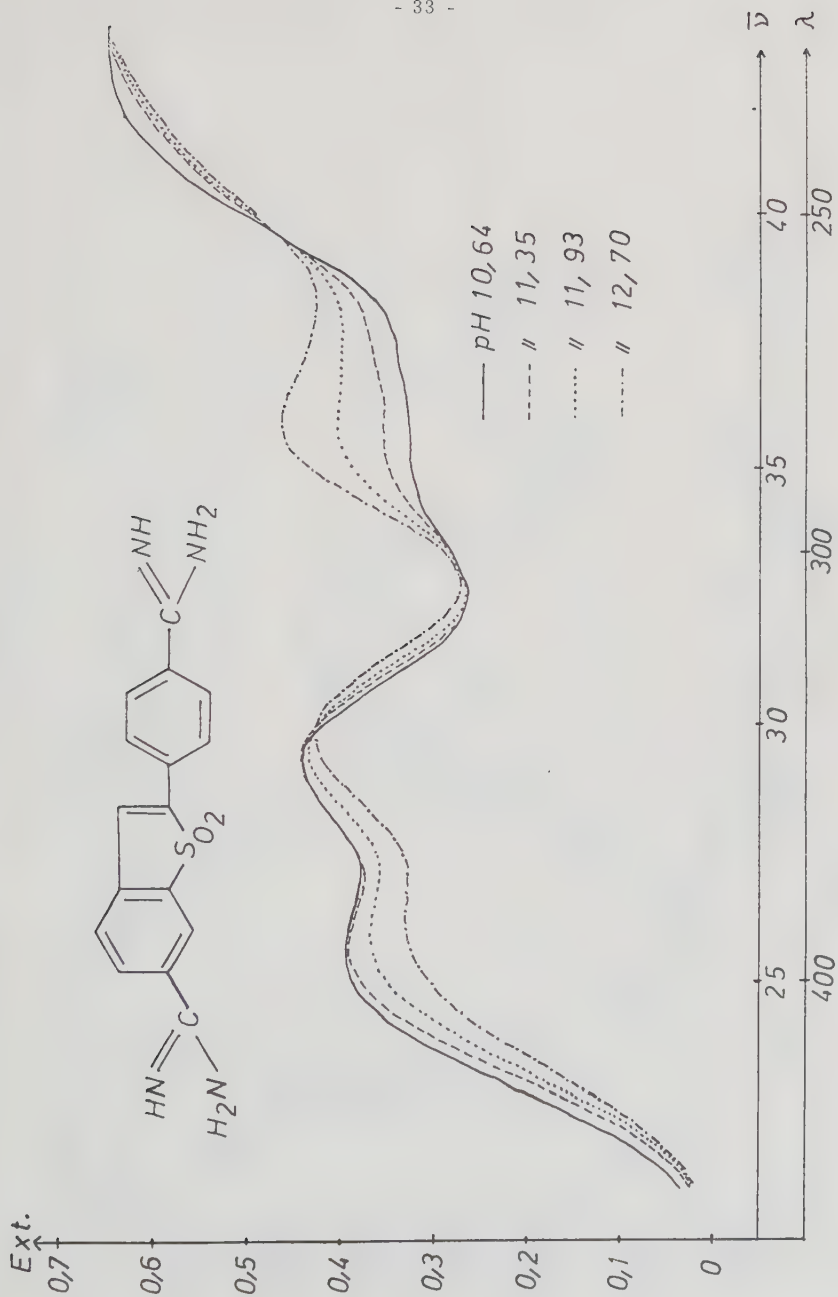


Abb. 3

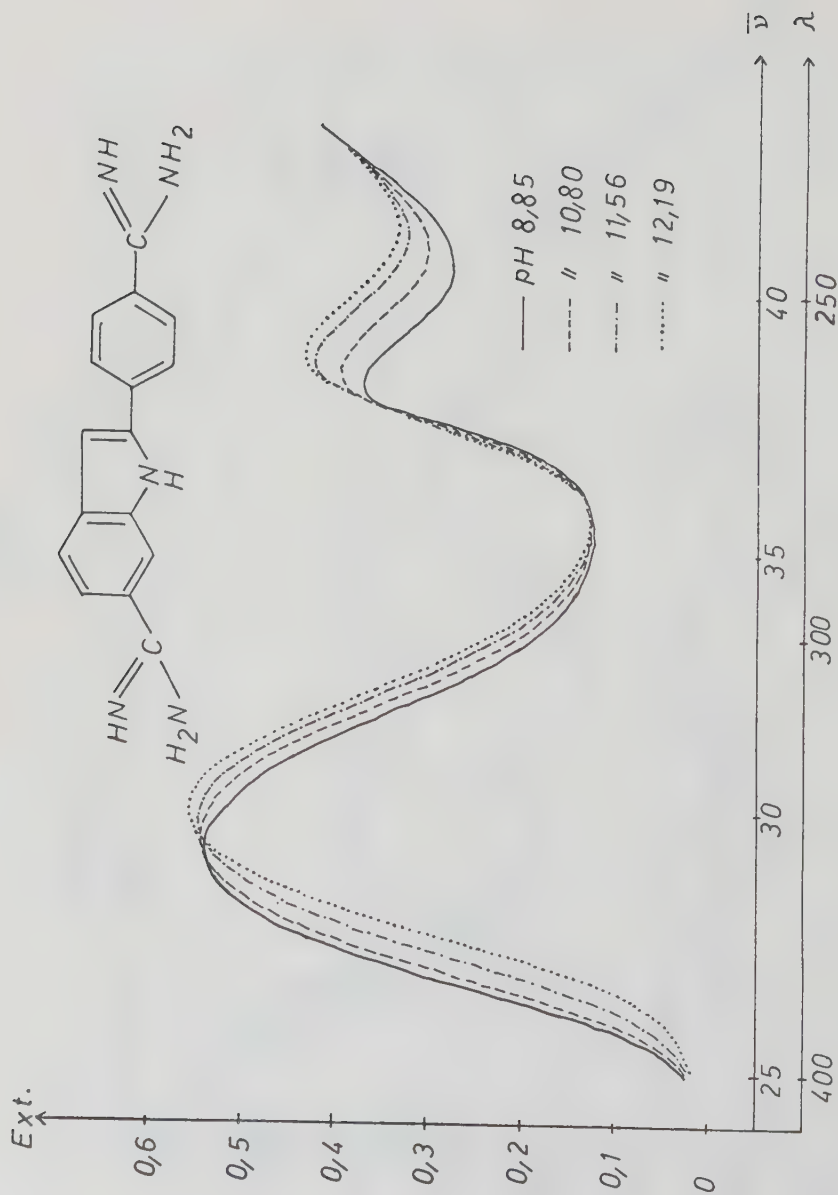


Abb. 4

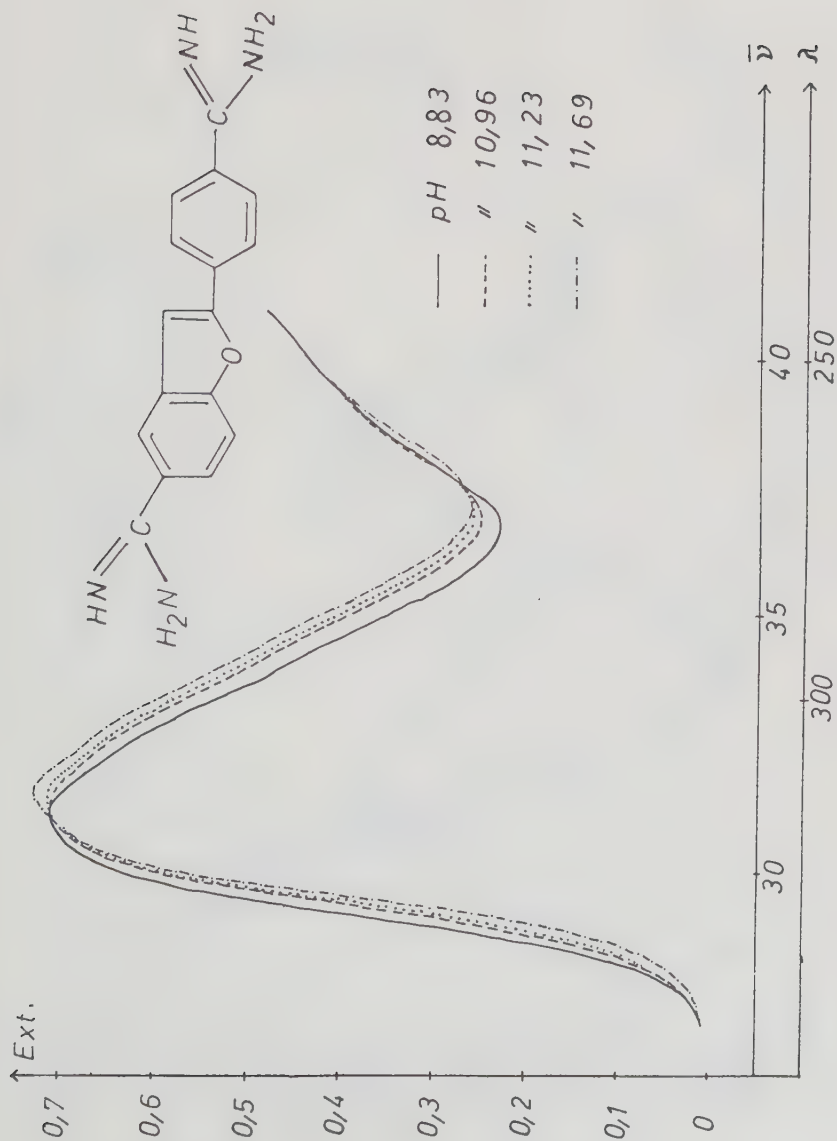


Abb. 5

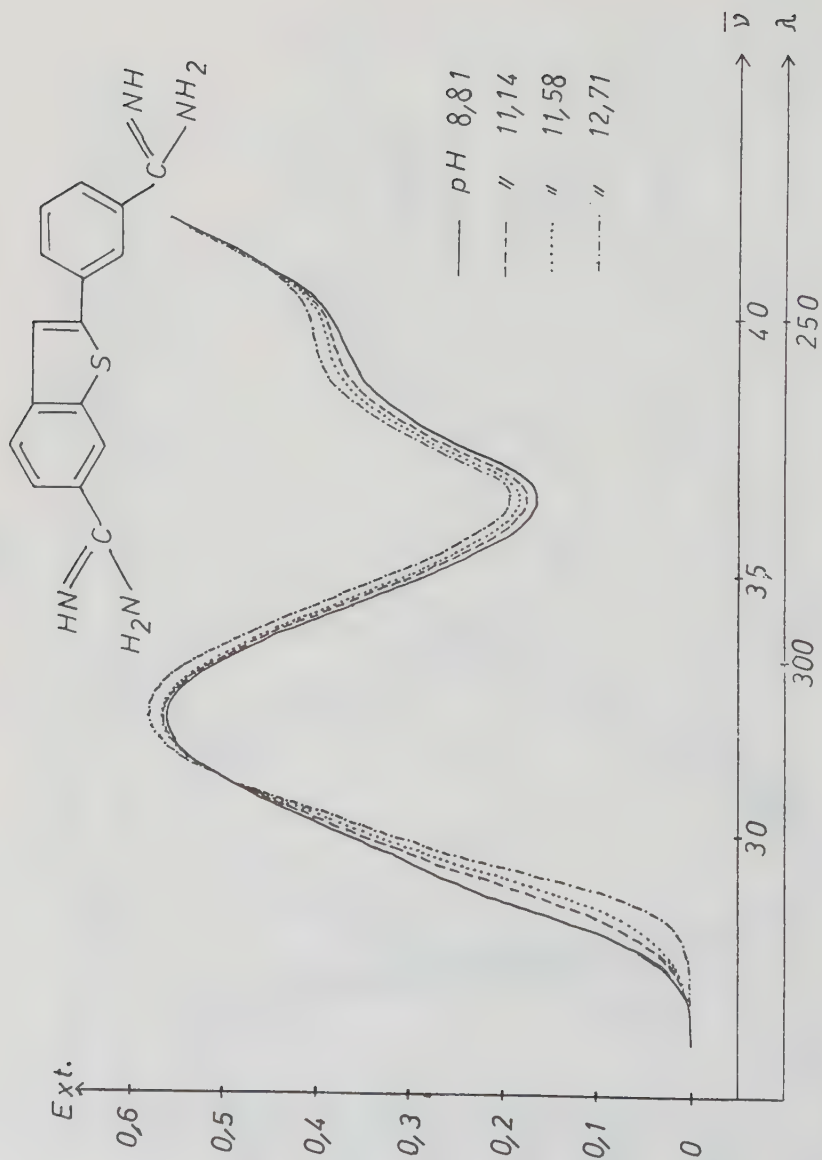


Abb. 6

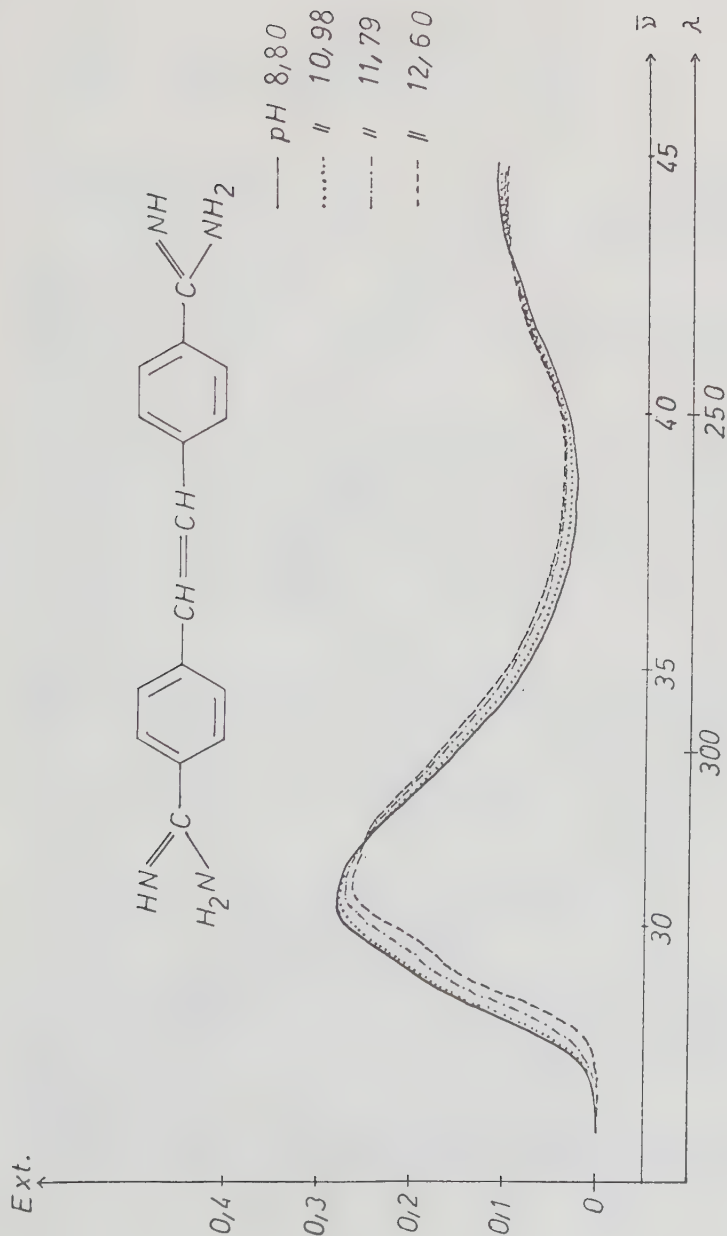


Abb. 7

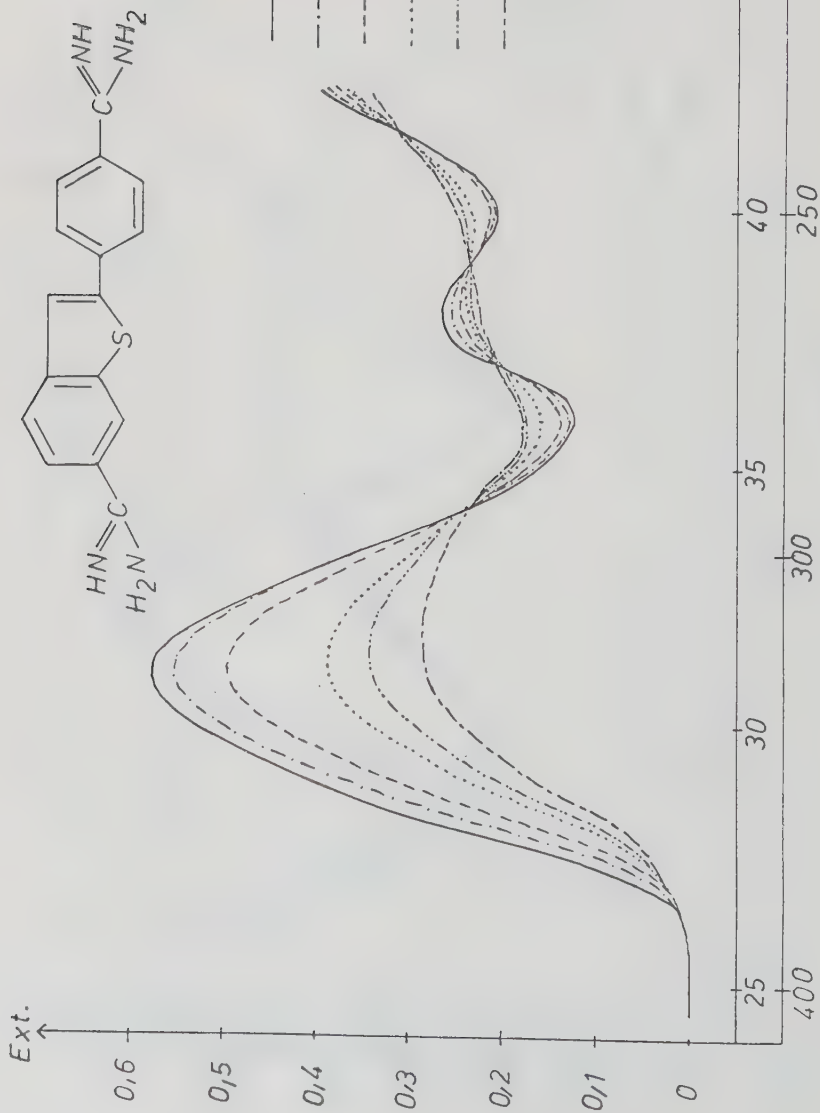


Abb. 8

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert, zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach Lindström.

Unter Vakuum (i. Vak.) ist das mit der Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen.

Unter Alkohol ist 96-proz. Äthanol, vergällt mit 1 % Petroläther zu verstehen. Unter Petroläther ist das bei 40-60⁰ und unter Ligroin das bei 90-100⁰ siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe zu verstehen. Als Chloroform wurde Chloroform DAB 7, stabilisiert mit 1 % Alkohol verwendet. Als Aktivkohle diente Carbo medicinalis (MERCK AG.). Die Angaben der Lösungsmittelmengen beziehen sich auf Raumteile.

Für Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden Glasplatten mit Kieselgel G nach S t a h l (MERCK AG.) verwendet. Betrachtet wurde im UV-Licht eines Fluotest-Gerätes bei 254 oder 360 nm. Zum Besprühen diente eine 0,04-proz. wäßrige Lösung von Natrium-Fluorescein.

Zur Säulenchromatographie diente neutrales Aluminiumoxid (M. WOELM) oder Kieselgel (0,2 - 0,5 mm) (MERCK AG.).

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit einem ZEISS-Spektralphotometer DMR 21 mit Schreiberautomatik aufgenommen. Die IR-Spektren wurden in KBr-Preßlingen mit einem Perkin-Elmer - Infracord-Spektralphotometer, Modell 137, von Frau Dr. G. V o l z aufgenommen, wofür ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

Herrn Dr. A. H a a g danke ich für die Aufnahme und die Diskussion

eines Massenspektrums.

Den verwendeten, getrockneten Chlorwasserstoff leitete man zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure. Ammoniakgas wurde zur Trocknung durch zwei mit Kaliumhydroxid-Plätzchen gefüllte Säulen mit einem Durchmesser von 2,5 cm und einer Länge von 0,5 m geleitet. Mit Ammoniakgas gesättigter absol. Alkohol wurde durch anfangs kräftiges und gegen Ende langsames, 2-stdg. Einleiten von getrocknetem Ammoniakgas in absol. Alkohol bereitet.

Als Hartfilter wurden Filter "Düren Nr.637" der Firma Macherey, Nagel & Co., Düren, verwendet.

Die unter Stickstoff durchgeführten Umsetzungen wurden in Reagenzgläsern der jeweils angegebenen Größe gemacht, die mit einem durchbohrten, mit einem Dreiwegehahn versehenen Gummistopfen verschlossen wurden. Am zweiten Schenkel des Dreiwegehahns befand sich ein mit Stickstoff gefüllter Gummiballon. Man evakuierte über den dritten Schenkel mit einer Wasserstrahlpumpe und ließ durch entsprechende Drehung des Dreiwegehahnes aus dem mit Stickstoff gefüllten Ballon Stickstoff in das Reagenzglas einströmen. Diese Operation wurde zweimal wiederholt, um die Apparatur weitgehend luftfrei zu machen.

Bei den angegebenen potentiometrischen Brom-Bestimmungen wurde ein Aufschluß in der Wurzschmitt-Bombe durchgeführt und das vorliegende Bromat mit Zink im schwefelsauren Milieu zum Bromid reduziert. Bei den potentiometrischen Chlorbestimmungen wurde das entsprechende Salz in 100 ml wäßriger, 50-proz. Essigsäure gelöst. Als Meßelektrode diente für beide Bestimmungen ein blankes Silberblech und als Bezugselektrode eine gesättigte Kalomelelektrode. Die Titrationsen wurden entweder mit dem Titrigraph der Fa. Radiometer, Kopenhagen, oder mit dem Universal-pH-Meter 22 derselben Firma durchgeführt, wobei

im letzteren Fall die größte Spannungsänderung den Endpunkt der Titration anzeigte. Es wurde unter mechanischem Rühren mit 0,1 n AgNO_3 titriert.

Die wasserfreien Titrationsen wurden mit 0,1 n HClO_4 in Dioxan mit dem Titrigraph der Fa. Radiometer, Kopenhagen, bzw. mit 0,1 n HClO_4 in wasserfreiem Eisessig und einer 6-proz. benzolischen Lösung von α -Naphtholbenzein als Indikator durchgeführt. Als Lösungsmittel für die Hydrochloride benutzte man eine 0,1 n Quecksilber (II)-acetat-Lösung in wasserfreiem Eisessig, für die Amine wurde wasserfreier Eisessig verwendet. Die Titereinstellung der 0,1 n HClO_4 erfolgte gegen Kaliumhydrogenphthalat p. a. in wasserfreiem Eisessig.

Die Elementaranalysen wurden bei A. B e r n h a r d t, Mülheim/Ruhr, oder bei Dr. F. und E. P a s c h e r, Bonn, ausgeführt.

A) 2,3 - DIPHENYL - THIONAPHTHENE

2-(3-Nitro-phenylmercapto)-1-oxo-1-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-
äthan (Ia)

1,0 g (6,4 mMol) 3-Nitro-thiophenol ⁵⁴⁾, das mittels der Xanthogenatmethode aus 3-Nitro-anilin erhalten worden war, wurde in einer Lösung von 0,52 g (13,0 mMol) Natriumhydroxid in 3 ml Wasser und 30 ml Methanol gelöst und nach dem Abkühlen im Eisbad mit einer Lösung von 2,2 g (6,4 mMol) 2-Brom-1-oxo-1-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-äthan ⁶⁰⁾, das durch Friedel-Craft-Acylierung von Benzol mit 4-Brom-phenyl-essigsäure-chlorid und anschließende Bromierung mit Brom in Äther mit dem Schmp. 85-87° (Lit, Schmp. 78-80° ⁶⁰⁾ erhalten worden war, in 50 ml Methanol in kleinen Anteilen versetzt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 1/2 Stde. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die braune Reaktionslösung in 200 ml Eiswasser gegossen. Nach 2-stdg. Stehen wurde dreimal mit 100 ml Äther extrahiert, die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde unter Zusatz von Aktivkohle aus 25 ml Methanol umgelöst. Man erhielt 1,7 g (61,6 % d. Th.) Ia in blaßgelben Kristallnadeln vom Schmp. 81-83°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,70$.

125,2 mg Substanz: 2,88 ml 0,1 n AgNO₃

C ₂₀ H ₁₀ BrNO ₃ S (428,32)	Ber.:	Br = 18,7 %
	Gef.:	Br = 18,4 %

2-(3-Amino-phenylmercapto)-1-oxo-1-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-
äthan (Ib)

Zu einer Lösung von 0,8 g (1,9 mMol) Ia in 20 ml Methanol gab man unter Rühren eine Lösung von 2,0 g (8,9 mMol) Zinn(II)-chlorid $\cdot$ 2 H₂O in 8 ml konz. Salzsäure und erhitzte 1/2 Stde. unter Rückfluß zum Sieden. Nach dem Erkalten wurde mit 50 ml Wasser versetzt. Der weiße Niederschlag wurde abgenutscht, in 50 ml 8n Natronlauge suspendiert und 1/4 Stde. gerührt. Nun wurde dreimal mit 50 ml Äther extrahiert, die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Es hinterblieben 0,69 g (92,7 % d. Th.) Ib als dunkelgelbes, zähflüssiges Öl.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Triäthylamin, 9 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,53$.

Acetylierung:

0,69 g (1,7 mMol) Ib wurden mit 5 ml Essigsäureanhydrid übergossen und kurz umgeschüttelt, wobei sich die Reaktionsmischung stark erwärmte. Nun wurde mit 50 ml Wasser versetzt und 1/2 Stde. bei 60° gerührt. Das abgeschiedene dunkelgelbe, harzige Öl konnte abgenutscht und neutral gewaschen werden. Man erhielt 0,72 g (94,6 % d. Th.) rohes II, das nicht weiter gereinigt wurde.

2-(3-Acetamino-phenylmercapto)-1-oxo-1-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-
äthan (II)

5,0 g (15,1 mMol) Bis-(3-acetamino-phenyl)-disulfid ³³⁾, das aus 3-Nitro-benzol-sulfo-chlorid durch Reduktion mit Zinn(II)-chlorid $\cdot$ 2 H₂O , anschließende Oxydation mit Wasserstoffperoxid und Acetylie-

nung mit Acetanhydrid gewonnen worden war, wurden in 20 ml 50-proz. Alkohol suspendiert und mit einer konz. wäßrigen Lösung von 1,0 g (25,0 mMol) Natriumhydroxid und 37,5 g (15,6 mMol) Natriumsulfid $\cdot$ 9 H₂O versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zum Sieden erhitzt bis eine klare Lösung entstanden war und mit 40 ml Wasser versetzt. Nach dem Erkalten stellte man mit verd. Essigsäure auf pH 11 ein. Zu dieser Lösung gab man in kleinen Anteilen unter Rühren eine Lösung von 10,7 g (30,2 mMol) 2-Brom-1-oxo-1-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-äthan⁶⁰⁾ in 130 ml Alkohol. Nach beendeter Zugabe wurde noch 5 Min. gerührt und dann in 500 ml Eiswasser eingegossen. Nach 2-stdg. Stehen wurde dreimal mit 200 ml Äther extrahiert, die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Man erhielt 11,2 g (84,3 % d. Th.) rohes II als hellbraunes, zähes Öl, das ungereinigt weiterverarbeitet wurde.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Eisessig, 9 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,29$.

6-Acetamino-3-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-thionaphthen (IIIa)

6,0 g (13,6 mMol) rohes II wurden mit 90,0 g sirupöser Phosphorsäure fein verrieben, in einen 200 ml Erlenmeyerkolben eingefüllt, mit einem Stopfen verschlossen und die Reaktionsmischung 2 Stdn. 45 Min. unter gelegentlichem Umschwenken bei 90° gehalten. Die Herstellung der sirupösen Phosphorsäure war durch Eintragen von 46 g Phosphor(V)-oxid in kleinen Anteilen in 44 g Phosphorsäure (d : 1,7) erfolgt, wobei sich das Phosphor(V)-oxid unter starker Wärmeentwicklung aufgelöst hatte. Die noch heiße Reaktionsmischung wurde unter Rühren in 400 ml Wasser eingetragen, der ausgefallene Niederschlag abgenutscht, dreimal in 100 ml 2n Sodalösung suspendiert, abgenutscht,

mit Wasser neutral gewaschen und bei 70° getrocknet. Das braune Rohprodukt wurde in 100 ml Cyclohexan suspendiert, zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Das Filtrat wurde verworfen, der Filtrerrückstand in 50 ml heißem Aceton fast vollständig gelöst und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (10 x 5 cm) gegeben. Mit Benzol/Aceton, 9 + 1, wurde erschöpfend eluiert und in Portionen von 50 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC fast ausschließlich IIIa enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der hellgelbe, kristalline Rückstand wurde zweimal aus 30 ml Aceton umgelöst. Man erhielt 1,05 g (18,3 % d. Th.) IIIa in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 239-241°.

Das DC mit dem Fließmittel Cyclohexan zeigte im UV-Licht einen dunkelblau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,29$.

$C_{22}H_{16}BrNOS$	(422,35)	Ber.:	C = 62,54 %	H = 3,82 %
		Gef.:	C = 62,77 %	H = 3,78 %

6-Amino-3-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-thionaphthen (IIIb)

1,0 g (2,4 mMol) IIIa wurde unter Erwärmen in 90 ml Alkohol gelöst, mit 30 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure versetzt und 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde unter Rühren im Eisbad mit konz. Ammoniaklösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht und an der Luft getrocknet. Man erhielt 0,85 g (94,3 % d. Th.) hellgelbes Pulver vom Schmp. 234-239°, das zur Weiterverarbeitung geeignet war. Nach Umlosen einer Analysenprobe aus Benzol erhielt man IIIb als blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 241-243°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Triäthylamin, 9 + 1, zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,59$.

67,2 mg Substanz: 1,74 ml 0,1 n AgNO_3

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrNS}$ (380,32) Ber.: Br = 21,0 %

Gef.: Br = 20,7 %

6-Brom-3-phenyl-2-(4-brom-phenyl)-thionaphthen (IIIc)

2,7 g (10,8 mMol) Kupfer(II)-sulfat $\cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ wurden in 10 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und 2,2 g (15,9 mMol) Natriumbromid $\cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ hinzugegeben. Unter Rühren wurde die Lösung von 1,3 g (5,2 mMol) Natriumsulfit $\cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ hinzugefügt. Der nach dem Abkühlen durch Dekantieren mit Wasser gewaschene Niederschlag wurde in 20 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst. Die so bereitete Kupfer(I)-bromid-Lösung wurde luftdicht verschlossen bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt.

Unter Rühren wurden in einem 0,1 l Erlenmeyerkolben 0,32 g (4,6 mMol) feingepulvertes Natriumnitrit in 4 ml konz. Schwefelsäure in kleinen Portionen eingetragen. Man erwärmte zur vollständigen Lösung auf etwa 70° in einem Wasserbad und ließ erkalten. Zu dieser klaren Lösung gab man unter Rühren und Kühlen in einem Eisbad eine auf Raumtemperatur abgekühlte Suspension von 1,2 g (3,2 mMol) IIIb in 20 ml Eisessig, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur von 30° nicht überschritten wurde. Die Suspension war bereitete worden, indem man die heiße Lösung von IIIb in Eisessig unter Umschwenken rasch unter dem fließenden Wasser abgekühlt hatte. Nach beendeter Zugabe der Suspension wurde noch 5 Min. gerührt. Überschüssiges Natriumnitrit wurde durch Zugabe von einer Spatelspitze Harnstoff entfernt und danach noch 10 Min. gerührt. Die klare, dunkelrote Diazoniumsalzlösung ließ man unter Rühren während 5 Min. in die oben beschriebene, frisch hergestellte, in einem 0,1 l Erlenmeyerkolben auf $10-15^\circ$ vorgekühlte

Kupfer(I)-bromid-Lösung einfließen. Anschließend wurde 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Zugabe von 50 ml Wasser wurde das abgeschiedene braune Reaktionsprodukt abgenutscht und neutral gewaschen.

Das getrocknete Rohprodukt wurde in 50 ml Benzol/Cyclohexan, 2 + 1, heiß gelöst und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (4 x 2,5 cm) gegeben. Mit Benzol/Cyclohexan, 2 + 1, wurde erschöpfend eluiert und in Portionen von 10 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC ausschließlich IIIc enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Man erhielt 0,99 g (70,6 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 186-189°. Nach Umlösen einer Analysenprobe aus Benzol stieg der Schmp. von IIIc auf 188-190°. Das DC mit dem Fließmittel Cyclohexan zeigte im UV-Licht einen dunkelviolett fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,61$.

35,4 mg Substanz: 1,61 ml 0,1 n AgNO_3

$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{S}$ (444,21) Ber.: Br = 36,0 %
Gef.: Br = 36,3 %

6-Cyano-3-phenyl-2-(4-cyano-phenyl)-thionaphthen (IIId)

0,95 g (2,1 mMol) IIIc wurden mit 1,9 g (21,2 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung mit 4 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtem Chinolin sowie Siedesteinchen versetzt und in einem Reagenzglas, ϕ 1,4 cm, unter Stickstoff in einem Luftbad von 260-270° 1 Stde. erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die erstarrte, braune Masse nach Zertrümmern des Reagenzglases zweimal mit 40 ml Chloroform angeteigt, aufgeköcht und filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden in einem Scheidetrichter dreimal mit 40 ml 2n Salzsäure zur Entfernung des Chinolins ausge-

schüttelt, die Chloroformphase mit Wasser neutral gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen der Lösung i. Vak. nahm man den braunen Rückstand in 50 ml heißem Benzol auf und gab auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (8 x 2,5 cm). Mit Benzol wurde erschöpfend eluiert und in Portionen von 30 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC fast ausschließlich IIId enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der hellgelbe Rückstand wurde aus 50 ml Benzol umgelöst. Man erhielt 0,47 g (65,4 % d. Th.) IIId in schwach blaßgelb gefärbten, verfilzten Kristallnadeln vom Schmp. 196-197°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte einen im UV-Licht violett fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,52$.

$C_{22}H_{12}N_2S$ (336,42)	Ber.:	N = 8,32 %
	Gef.:	N = 8,59 %

6-Amidino-3-phenyl-2-(4-amidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid IIIe

Die Lösung von 0,35 g (1,04 mMol) IIId in 25 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsschluß mit 1,4 ml (24 mMol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man 2 Stdn. lang getrockneten Chlorwasserstoff ein. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Lösung wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche eingefüllt und bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Nach 4-tägigem Schütteln zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Nun wurde die Lösung i. Vak. bei einer Wasserbadtemperatur von 30° zur Trockne eingedampft, der gelbe Rückstand sofort in eine trockene 0,2 l Sektflasche eingetragen und mit 30 ml absol. Alkohol, der mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigt worden war, versetzt. Es wurde 6 Tage

lang bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Danach dampfte man die Lösung bei 30° Wasserbadtemperatur i. Vak. zur Trockne ein. Es hinterblieb ein gelbes, zähflüssiges Öl. Dieses wurde in 25 ml absol. Alkohol gelöst und mit 50 ml chlorwasserstoffhaltigem, getrocknetem Äther versetzt. Man ließ den ausgefallenen, blaßgelben Niederschlag absetzen, dekantierte ab und behandelte den Niederschlag fünfmal durch Suspendieren und anschließendes Abdekantieren mit jeweils 50 ml getrocknetem Äther. Nun wurde über ein Hartfilter abgenutscht und 24 Std. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei etwa 90° in der Trockenpistole getrocknet. Man erhielt 0,31 g (67,2 % d. Th.) IIIe als zitronengelbes Pulver, das sich ab 180° dunkel färbte und um 320-330° unter Zersetzung schmolz. Die Wasserlöslichkeit bei 20° betrug $\approx 10\%$ (g/g).

8,0 mg Substanz: 0,359 ml 0,1 n HClO_4 in Dioxan

31,6 mg Substanz: 1,44 ml 0,1 n AgNO_3

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ (443,41)	Ber. : Äquiv.-Gew. : 221,7	Cl = 16,0 %
	Gef. : Äquiv.-Gew. : 222,5	Cl = 16,2 %

B) 2.5 - BIS - SUBSTITUIERTE - OXAZOLE

2-(4-Brom-benzamino)-1-oxo-1-(4-brom-phenyl)-äthan (IV)

9,0 g (36,0 mMol) 2-Amino-1-oxo-1-(4-brom-phenyl)-äthanhydrochlorid ⁵⁾, das aus 2-Brom-1-oxo-1-(4-brom-phenyl)-äthan durch Umsetzung mit Hexamethylentetramin und Behandlung des entstandenen Salzes mit äthanolischer Salzsäure erhalten worden war, wurden unter Erwärmen auf 100° in 600 ml Eisessig gelöst. Bei dieser Temperatur wurden unter Rühren zunächst 50,0 g (610 mMol) trockenes Natriumacetat, anschließend in kleinen Anteilen 8,2 g (37,4 mMol) 4-Brombenzoyl-chlorid und danach nochmals 50,0 g (610 mMol) wasserfreies Natriumacetat zugesetzt und nach beendeter Zugabe noch 10 Min. gerührt. Danach wurde die heiße Reaktionslösung unter Rühren in 1 l Wasser eingegossen. Nach dem Erkalten wurde der gelbe Niederschlag abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet. Nach zweimaligem Umlösen aus 100 ml Alkohol erhielt man 5,4 g (37,8 % d.Th.) IV in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 195 - 197°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 95 + 5, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,68$.

73,6 mg Substanz:

3,68 ml 0,1 n AgNO_3

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_2$ (397,09)

Ber.: Br = 40,2 %

Gef.: Br = 39,9 %

2.5-Bis-(4-brom-phenyl)-oxazol (VIa)

3,0 g (7,6 mMol) IV wurden in 20 ml konz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur gelöst und 2 1/2 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde vorsichtig mit 80 ml Wasser versetzt. Der blaßgelbe Niederschlag wurde abgenußt, mit Wasser neutral gewaschen und aus 40 ml Alkohol umgelöst. Man erhielt 2,6 g (90,7 % d. Th.) VIa in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 174-176°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte im UV-Licht einen dunkelviolett fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,41$.

35,8 mg Substanz: 1,88 ml 0,1 n AgNO_3

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}$ (379,08) Ber.: Br = 42,2 %

Gef.: Br = 42,0 %

2.5-Bis-(4-cyano-phenyl)-oxazol (VIb)

1,0 g (2,64 mMol) VIa wurde mit 2,0 g (22,3 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung mit 4 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtm Chinolin sowie Siedesteinchen versetzt und in einem Reagenzglas, $\varnothing$ 1,4 cm, unter Stickstoff in einem Luftbad von 260-270° 1/2 Stde. erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die erstarrte, braune Masse nach Zertrümmerung des Reagenzglases zweimal mit 100 ml Chloroform angeteigt, aufgekocht und filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden in einem Scheidetrichter dreimal mit 60 ml 2n Salzsäure zur Entfernung des Chinolins ausgeschüttelt, die Chloroformphase mit Wasser neutral gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde i. Vak. auf 20 ml eingedampft und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid be-

schickte Säule (10 x 2,5 cm) gegeben. Es wurde erschöpfend mit Chloroform eluiert. Das Eluat wurde i. Vak. auf 15 ml eingedampft und über Nacht im Eisschrank belassen. Nach dem Abnutschen erhielt man 0,5 g (69,9 % d. Th.) VIb in farblosen Kristallen vom Schmp. 293 - 296°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 9 + 1, zeigte im UV-Licht einen stark hellblau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,68$.

$C_{17}H_9N_3O$ (271,28)	Ber.: N = 15,49 %
	Gef.: N = 15,14 %

2.5-Bis-(4-amidino-phenyl)-oxazol-dihydrochlorid (VIc)

Die Lösung von 0,65 g (2,40 mMol) VIb in 50 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsausschluß mit 2,6 ml (44,6 mMol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man 2 Stdn. lang getrockneten Chlorwasserstoff ein. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Suspension wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Nach 5 Tagen zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Der blaßgelbe Niederschlag wurde über Hartfilter abgenutscht, mit getrocknetem Äther mehrmals nachgewaschen, sofort in eine trockene 0,2 l Sektflasche eingetragen und mit 50 ml, mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Alkohol versetzt. Nun wurde 6 Tage lang bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Den entstandenen gelben Niederschlag nutschte man über ein Hartfilter ab, teigte mit 5 ml 2n Salzsäure an, nutschte erneut über ein Hartfilter ab und wusch mit 1 ml 2n Salzsäure nach. Nun wurde 24 Stdn. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei Raumtemperatur getrocknet. Zur Reinigung löste man in

20 ml Wasser, filtrierte und fällte im Filtrat durch Zugabe von 300 ml Aceton. Den flockigen Niederschlag nutschte man über ein Hartfilter ab und trocknete 24 Stdn. über Phosphor (V)-oxid i. Vak. in der Trockenpistole bei etwa 90°. Man erhielt 0,6 g (66,2 % d. Th.) VIc als gelbes Pulver, das bei 365° noch nicht geschmolzen war. Die Wasserlöslichkeit bei 20° betrug $\approx 10\%$ (g/g).

18,1 mg Substanz: 0,945 ml 0,1 n HClO₄ in Dioxan

33,3 mg Substanz: 1,74 ml 0,1 n AgNO₃

C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O (378,28)	Ber.:	Äquiv.-Gew. = 189,1	Cl = 18,8 %
	Gef.:	Äquiv.-Gew. = 191,5	Cl = 18,5 %

2-(3-Cyano-benzamino)-1-oxo-1-(4-brom-phenyl)-äthan (V)

1,0 g (6,04 mMol) 3-Cyano-benzoyl-chlorid und 1,52 g (6,07 mMol) 2-Amino-1-oxo-1-(4-brom-phenyl)-äthan-hydrochlorid⁵⁾ wurden in 25 ml Pyridin gelöst und 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Die noch heiße Reaktionsmischung wurde unter Rühren in eine Mischung aus 165 ml Wasser und 16,5 ml konz. Salzsäure eingetragen. Der ausgefallene, flockige Niederschlag wurde nach dem Erkalten über ein Hartfilter abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und aus 30 ml Alkohol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 0,95 g (45,8 % d. Th.) schwach rosa gefärbte Kristalle vom Schmp. 176-178°. Nach zweimaligem Umlösen einer Analysenprobe aus Alkohol erhöhte sich der Schmp. von V auf 177-180°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 9 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,42$.

52,9 mg Substanz: 1,53 ml 0,1 n AgNO_3
 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (343,20) Ber.: Br = 23,3 %
 Gef.: Br = 23,1 %

5-(4-Brom-phenyl)-2-(3-cyano-phenyl)-oxazol (VIIa)

3,5 g (10,2 mMol) V wurden in 30 ml Phosphoroxidtrichlorid gelöst und 1/2 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten goß man unter Rühren sehr vorsichtig in 0,3 l Eiswasser, wobei unter heftiger Reaktion starke Erwärmung eintrat. Man rührte noch 1/4 Stde., nutschte den blaßgelben Niederschlag ab und wusch mit Wasser neutral. Nach dem Umlösen aus 60 ml Alkohol erhielt man 3,1 g (93,4 % d.Th.) VIIa in kurzen, farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 167-168°. Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 9 + 1, zeigte im UV-Licht einen schwach dunkelviolett fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,70$.

122,3 mg Substanz: 3,70 ml 0,1 n AgNO_3
 $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ (325,18) Ber.: Br = 24,6 %
 Gef.: Br = 24,2 %

2-(3-Cyano-phenyl)-5-(4-cyano-phenyl)-oxazol (VIIb)

5,0 g (15,4 mMol) VIIa wurden mit 5,0 g (55,7 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung mit 20 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtm Chinolin sowie Siedesteinchen versetzt und in einem Reagenzglas, $\varnothing$ 2,5 cm, unter Stickstoff in einem Luftbad von 260-270° 1/2 Stde. erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die erstarrte, braune Masse nach Zertrümmerung des Reagenzglases

dreimal mit 150 ml Chloroform angeteigt, aufgeköcht und filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden in einem Scheidetrichter dreimal mit 100 ml 2n Salzsäure zur Entfernung des Chinolins ausgeschüttelt, die Chloroformphase mit Wasser neutral gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde i. Vak. auf 60 ml eingedampft und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (10 x 2,5 cm), gegeben. Mit Benzol/Aceton, 9 + 1, wurde erschöpfend eluiert und in Portionen von 30 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC fast ausschließlich VIIb enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der gelbe Rückstand wurde aus 80 ml Benzol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 3,0 g (72,0 % d. Th.) VIIb in kleinen, farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 235-236°. Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 9 + 1, zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,65$.

$C_{17}H_9N_3O$ (271,28)	Ber.: N = 15,49 %
	Gef.: N = 15,86 %

2-(3-Amidino-phenyl)-5-(4-amidino-phenyl)-oxazol-dihydrochlorid (VIIc)

Die Lösung von 1,6 g (5,9 mMol) VIIb in 50 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsausschluß mit 5,9 ml (101 mMol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man 2 Stdn. lang getrockneten Chlorwasserstoff ein. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Lösung wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Nach 6-tägigem Schütteln zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Der blaßgelbe Niederschlag wurde über ein Hartfilter abgenutscht, mit getrocknetem Äther

mehrmals nachgewaschen, sofort in eine trockene 0,2 l Sektflasche eingetragen und mit 100 ml, mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Alkohol versetzt. Es wurde 6 Tage lang liegend mechanisch bei Raumtemperatur geschüttelt. Den entstandenen hellgelben Niederschlag nutschte man über ein Hartfilter ab und teigte mit 11 ml 2n Salzsäure an, wobei vollständige Lösung eintrat. Man stellte 2 Stdn. lang in den Kühlschrank und nutschte dann den ausgefallenen hellgelben Niederschlag über ein Hartfilter ab. Nun wurde 24 Stdn. i. Vak. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid bei Raumtemperatur und 24 Stdn. i. Vak. bei etwa 90° in der Trockenpistole getrocknet. Man erhielt 1,5 g (67,2 % d. Th.) VIIc als hellgelbes Pulver, das sich bei etwa 350° schlagartig zersetzte. Die Wasserlöslichkeit bei 20° betrug $\approx 10\%$ (g/g).

12,9 mg Substanz: 0,671 ml 0,1 n HClO_4 in Dioxan

30,7 mg Substanz: 1,63 ml 0,1 n AgNO_3

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (378,28) Ber.: Äquiv.-Gew. = 189,1 Cl = 18,8 %
 Gef.: Äquiv.-Gew. = 192,1 Cl = 18,8 %

2-(4-Brom-phenyl-acetamino)-1-oxo-1-(4-brom-phenyl)-äthan (IX)

2,0 g (8,0 mMol) 2-Amino-1-oxo-1-(4-brom-phenyl)-äthanhydrochlorid ⁵⁾ wurden unter Erwärmen auf 100° in 200 ml Eisessig gelöst. Bei dieser Temperatur wurde unter Rühren zunächst 15,0 g (183 mMol) wasserfreies Natriumacetat, anschließend in kleinen Anteilen 2,0 g (8,5 mMol) 4-Brom-phenyl-acetyl-chlorid, danach nochmals 15,0 g wasserfreies Natriumacetat zugesetzt und nach beendeter Zugabe noch 10 Min. gerührt. Nun wurde die heiße Reaktionslösung unter Rühren in 500 ml Wasser gegossen. Nach dem Erkalten wurde der gelbe Niederschlag abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und bei Raum-

temperatur getrocknet. Nach zweimaligem Umlösen aus 30 ml Alkohol unter Zusatz von Aktivkohle erhielt man 0,58 g (17,7 % d.Th.) IX in farblosen Kristallschuppen vom Schmp. 181-183°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 9 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,52$.

$C_{16}H_{13}Br_2NO_2$	(411, 12)	Ber.:	C = 46,74 %	H = 3,19 %
		Gef.:	C = 47,36 %	H = 3,20 %

5-(4-Brom-phenyl)-2-(4-brom-benzyl)-oxazol (XIa)

2,4 g (5,8 mMol) IX wurden in 15 ml konz. Schwefelsäure gelöst und auf dem siedenden Wasserbad 2 1/2 Min. erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde vorsichtig mit 70 ml Wasser versetzt. Der hellgraue Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und aus 30 ml Alkohol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 2,0 g (87,1 % d.Th.) XIa in kleinen, farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 124-125,5°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 95 + 5, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,53$.

35,2 mg Substanz: 1,79 ml 0,1 n $AgNO_3$

$C_{16}H_{11}Br_2NO$	(393, 10)	Ber.:	Br = 40,6 %
		Gef.:	Br = 40,6 %

5-(4-Cyano-phenyl)-2-(4-cyano-benzyl)-oxazol (XIb)

2,2 g (5,6 mMol) XIa wurden mit 4,4 g (49,2 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung mit 10 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtem Chinolin sowie Siedesteinchen versetzt und in einem Reagenzglas, ϕ 2,5 cm, unter Stickstoff in einem Luftbad von $260-270^{\circ}$ 25 Min. erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die erstarrte, braune Masse nach dem Zertrümmern des Reagenzglases dreimal mit 100 ml Chloroform angeteigt, aufgeköcht und filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden in einem Scheidetrichter dreimal mit 80 ml 2n Salzsäure zur Entfernung des Chinolins ausgeschüttelt, die Chloroformphase mit Wasser neutral gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde i. Vak. auf etwa 40 ml eingedampft und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (12 x 2,5 cm) gegeben. Mit Chloroform wurde erschöpfend eluiert und in Portionen von 30 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC fast ausschließlich XIb enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der ockerfarbene Rückstand wurde zweimal aus 30 ml Chloroform unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 0,89 g (55,7 % d. Th.) XIb in farblosen Kristallen vom Schmp. $219-221^{\circ}$.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 9 + 1, zeigte im UV-Licht einen schwach dunkelviolet floureszierenden Fleck, $R_F \approx 0,48$.

$C_{18}H_{11}N_3O$ (285,31)

Ber.: N = 14,73 %

Gef.: N = 14,27 %

5-(4-Amidino-phenyl)-2-(4-amidino-benzyl)-oxazol-dihydrochlorid (XIc)

Die Lösung von 1,5 g (5,3 mMol) XIb in 100 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsausschluß mit 5,8 ml (99,4 mMol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man 2 Stdn. lang getrockneten Chlorwasserstoff ein. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Lösung wurde in eine trockene 0,2 l Sektfflasche gefüllt und bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Nach 7-tägigem Schütteln zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Die gallertig trübe Flüssigkeit wurde mit 100 ml getrocknetem Äther versetzt, kräftig umgeschüttelt, der farblose Niederschlag über ein Hartfilter abgenutscht und mit getrocknetem Äther mehrmals nachgewaschen. Es wurde sofort in eine trockene 0,2 l Sektfflasche eingetragen und mit 100 ml, mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Alkohol versetzt. Es wurde 7 Tage bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Danach dampfte man die Suspension bei 30° Wasserbadtemperatur i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wurde mit 10 ml 2n Salzsäure angeteigt, über ein Hartfilter abgenutscht und mit 2 ml 2n Salzsäure nachgewaschen. Es wurde 24 Stdn. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei Raumtemperatur und 24 Stdn. bei etwa 90° i. Vak. in der Trockenpistole getrocknet. Man erhielt 1,2 g (58,2 % d. Th.) XIc als gelbes Pulver, das ab 196° sinterte und um $214-216^{\circ}$ unter Zersetzung schmolz. Die Wasserlöslichkeit bei 20° betrug $\approx 7\%$ (g/g).

32,4 g Substanz:

1,61 ml 0,1 n AgNO_3

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (392,30)

Ber.: Cl = 18,1 % N = 17,85 %

Gef.: Cl = 17,7 % N = 17,70 %

4-Cyano-phenoxy-acetyl-chlorid (VIII)

3,0 g (16,9 mMol) 4-Cyano-phenoxy-essigsäure wurden mit 30,0 g (252 mMol) Thionylchlorid 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann dampfte man das überschüssige Thionylchlorid i. Vak. ab, nahm den Rückstand noch zweimal mit 50 ml trockenem Benzol auf und dampfte i. Vak. zur Trockne ein. Es hinterblieben 3,3 g (100 % d. Th.) farblose Kristalle, die ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurden. Eine Analysenprobe wurde aus trockenem Benzol zweimal umgelöst. Man erhielt VIII in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 68-71°.

71,8 mg Substanz:	3,58 ml 0,1 n AgNO ₃
C ₉ H ₆ ClNO ₂ (195,61)	Ber.: Cl = 18,1 %
	Gef.: Cl = 17,7 %

2-(4-Cyano-phenoxy-acetamino)-1-oxo-1-(4-cyano-phenyl)-äthan (X)

Eine Lösung von 11,1 g (56,7 mMol) VIII in 35 ml Benzol und eine Lösung von 11,1 g (56,4 mMol) 2-Amino-1-oxo-1-(4-cyano-phenyl)-äthan-hydrochlorid ⁸⁹⁾, das aus 2-Brom-1-oxo-1-(4-cyano-phenyl)-äthan durch Umsetzung mit Hexamethylentetramin und Behandeln des entstandenen Salzes mit methanolischer Salzsäure gewonnen worden war, in 80 ml Wasser wurden zusammengegeben und im Eisbad zu einer Emulsion verrührt. Unter Kühlen und Rühren wurden 57,5 ml (115 mMol) 2n Natronlauge in kleinen Anteilen so zugegeben, daß die Reaktionsmischung erst gegen Ende der Reaktion alkalisch wurde. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 1/2 Stdn. bei Zimmertemperatur weitergerührt, der schwach rosa gefärbte Niederschlag abgenutscht, mit 20 ml 2n Sodalösung und 50 ml Wasser nachgewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet. Nach dem Umlösen aus 120 ml Benzol unter Zu-

satz von Aktivkohle erhielt man 6,5 g (36,2 % d.Th.) X in kleinen, farblosen Kristallen vom Schmp. 235-236⁰.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 1 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,61$.

$C_{18}H_{13}N_3O_3$	(319,33)	Ber.:	N = 13,16 %
		Gef.:	N = 13,42 %

2-(4-Cyano-phenoxy-methyl)-5-(4-cyano-phenyl)-oxazol (XIIa)

3,0 g (9,4 mMol) X wurden in 30 ml Phosphoroxidtrichlorid gelöst und 1/2 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten goß man unter Rühren sehr vorsichtig in 0,3 l Eiswasser, wobei unter heftiger Reaktion starke Erwärmung eintrat. Man rührte noch 1/2 Stde., nutschte den blaßgelben Niederschlag ab und wusch mit Wasser neutral. Nach dem Umlösen aus 80 ml Alkohol erhielt man 1,7 g (60,0 % d.Th.) XIIa in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 216,5 - 218,5⁰.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 9 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,48$.

$C_{18}H_{11}N_3O_2$	(301,31)	Ber.:	N = 13,95 %
		Gef.:	N = 13,75 %

2-(4-Amidino-phenoxy-methyl)-5-(4-amidino-phenyl)-oxazol-
dihydrochlorid (XIIb)

Die Lösung von 1,5 g (5,0 mMol) XIIa in 100 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsausschluß mit 5,8 ml (99,4 mMol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man 2 Stdn. lang getrockneten Chlorwasserstoff ein. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Lösung wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Nach 7 Tagen zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Die entstandene Gallerte wurde mit 100 ml getrocknetem Äther versetzt, kräftig umgeschüttelt, der farblose Niederschlag über ein Hartfilter abgenutscht und mit getrocknetem Äther mehrmals nachgewaschen. Es wurde sofort in eine trockene 0,2 l Sektflasche eingetragen und mit 100 ml, mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Alkohol versetzt. Es wurde 7 Tage lang bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Danach wurde der ausgefallene, blaßgelbe Niederschlag über ein Hartfilter abgenutscht, mit 10 ml 2n Salzsäure angeteigt, erneut über ein Hartfilter abgenutscht und mit 4 ml 2n Salzsäure nachgewaschen. Es wurde 24 Stdn. i. Vak. bei Raumtemperatur über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid und 24 Stdn. i. Vak. bei etwa 90° in der Trockenpistole getrocknet. Man erhielt 1,5 g (73,5 % d. Th.) XIIb als blaßgelbes Pulver, das um $245\text{-}248^{\circ}$ unter Zersetzung schmolz. Die Wasserlöslichkeit bei 20° betrug $\approx 2\text{ \% (g/g)}$.

37,8 mg Substanz:

1,83 ml 0,1 n AgNO_3

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ (408,30)

Ber.: N = 17,15 % Cl = 17,4 %

Gef.: N = 16,32 % Cl = 17,2 %

C) 3.5 - DIPHENYL - ISOXAZOLE

Bis-(4-brom-benzoyl)-methan (XIII) ³¹⁾

In einem 100 ml Erlenmeyerkolben wurden 3,5 g (152 mMol) Natrium in kleinen Stücken in 60 ml absol. Methanol eingetragen. Danach wurde das Methanol soweit abgedampft, daß sich die klare Lösung eben zu trüben begann. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde eine fein verriebene Mischung von 30,0 g (140 mMol) 4-Brom-benzoesäure-methyl-ester und 27,9 g (140 mMol) 4-Brom-acetophenon, welche beide aus trockenem Benzol umgelöst worden waren, eingerührt, so daß eine zähe, grüne Paste entstand. Nun wurde der Erlenmeyerkolben mit einem Gummistopfen verschlossen und der Ansatz 5 Stdn. bei etwa 70° auf dem Ölbad erhitzt, wobei nach jeweils 1/2 Stde. das Reaktionsgemisch mit dem Spatel kräftig durchmengt wurde. Während dieser Zeit wechselte die Farbe von grün nach dunkelgelb. Nun fügte man 40 ml trockenes Benzol hinzu und erhitzte unter Rühren weitere 2 Stdn. auf 60°. Danach goß man das Reaktionsgemisch in 0,2 l Eiswasser und brachte unter Rühren und Kühlen mit 2n Schwefelsäure auf pH 7. Der ausgefallene, hellgelbe Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus 200 ml Benzol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 14,4 g XIII in langen, farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 196-198° (Lit. Schmp. 197-198,5° ³¹⁾). Die Mutterlauge wurde auf eine mit Kieselgel 0,2 - 0,5 mm beschickte Säule (10 x 5 cm) gegeben und mit Benzol erschöpfend eluiert. Das Eluat wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und aus 60 ml Benzol umgelöst. Man erhielt weitere 7,9 g XIII in langen, farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 196-198°. Gesamtausbeute: 22,3 g (41,7 % d. Th.).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Cyclohexan, 1 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,69$.

3.5-Bis-(4-brom-phenyl)-isoxazol (XIVa)

4,0 g (10,4 mMol) XIII wurden in 100 ml Dioxan unter Erwärmung gelöst und mit einer Lösung von 3,0 g (43,2 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 20 ml Wasser versetzt. Zu dieser klaren Lösung gab man 5 ml (25 mMol) 5n Natronlauge, kochte 12 Stdn. unter Rückfluß, gab weitere 4 ml (20 mMol) 5n Natronlauge hinzu und kochte nochmals 12 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur ließ man über Nacht im Kühlschrank auskristallisieren, nutschte ab, wusch mit 30 ml Wasser nach und trocknete bei Raumtemperatur. Man erhielt 3,3 g (83,6 % d.Th.) XIVa in farblosen Kristallschuppen vom Schmp. $217,5 - 218,5^{\circ}$.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Cyclohexan, 1 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,52$.

28,7 mg Substanz: 1,50 ml 0,1 n AgNO_3

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}$ (379,08) Ber.: Br = 42,2 %

Gef.: Br = 41,8 %

3.5-Bis-(4-cyano-phenyl)-isoxazol (XIVb)

6,0 g (15,8 mMol) XIVa wurden mit 12,0 g (134 mMol) Kupfer (I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung mit 48 ml Dimethylformamid sowie Siedesteinchen versetzt und in einem 100 ml, mit einem Liebigkühler versehenen Spitzkolben unter Stickstoff 4 Stdn. lang unter Rückfluß gekocht. Nach zwei Stdn. hatte sich eine dunkelbraune Lösung gebildet. Nun ließ man die heiße Reaktionsmischung unter Rühren in 500 ml 10-proz. Kaliumcyanidlösung einfließen und rührte noch 12 Stdn. lang bei Raumtemperatur. Der braune Niederschlag wurde abgenutscht, dreimal mit 50 ml Wasser nachgewaschen und 12 Stdn. bei 100⁰ getrocknet. Das Rohprodukt wurde in wenig Aceton gelöst und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (10 x 5 cm) gegeben. Mit Benzol/Aceton, 95 + 5, wurde erschöpfend eluiert, das Eluat i. Vak. auf 50 ml eingedampft und der ausgefallene, gelbe Niederschlag abgenutscht. Nun wurde aus 75 ml Eisessig und zweimal aus 100 ml Benzol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 1,9 g (44,3 % d. Th.) XIVb in kleinen, schwach gelblich gefärbten Kristallen vom Schmp. 248-250⁰.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 95 + 5, zeigte im UV-Licht einen sehr schwach hellblau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,64$.

$C_{17}H_9N_3O$ (271,28)

Ber.: N = 15,49 %

Gef.: N = 15,47 %

3.5-Bis-(4-amidino-phenyl)-isoxazol-dihydrochlorid (XIVc)

Die Lösung von 1,4 g (5,17 mMol) XIVb in 90 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsausschluß mit 6,5 ml (111 mMol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man 2 Stdn. lang getrockneten Chlorwasserstoff ein. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Lösung wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Nach 7 Tagen zeigte ein IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Die milchig trübe Suspension wurde mit 100 ml getrocknetem Äther versetzt, der farblose Niederschlag über ein Hartfilter abgenutscht und mit getrocknetem Äther mehrere Male nachgewaschen. Es wurde sofort in eine trockene 0,2 l Sektflasche eingetragen und mit 90 ml, mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Alkohol versetzt. Nun wurde 7 Tage lang bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Der ausgefallene farblose Niederschlag wurde über ein Hartfilter abgenutscht, mit 10 ml 2n Salzsäure angeteigt, erneut über ein Hartfilter abgenutscht und mit 4 ml 2n Salzsäure nachgewaschen. Es wurde 24 Stdn. i. Vak. bei Raumtemperatur über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid und 24 Stdn. i. Vak. bei etwa 90° in der Trockenpistole getrocknet. Man erhielt 1,5 g (76,8 % d.Th.) XIVc als farbloses Pulver, das bei 365° noch nicht geschmolzen war. Die Wasserlöslichkeit bei 20° war $< 1\%$ (g/g).

47,3 mg Substanz: 2,49 ml 0,1 n HClO_4 in Eisessig
Indikator: α -Naphtholbenzein

24,4 mg Substanz: 1,29 ml 0,1 n AgNO_3

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (378,28)	Ber.: Äquiv.-Gew. = 189,1	Cl = 18,8 %
	Gef.: Äquiv.-Gew. = 190,1	Cl = 18,8 %

D) 3.5 - DIPHENYL - PYRAZOLE

3.5-Bis-(4-brom-phenyl)-pyrazol (XVa) ⁵⁶⁾

8,0 g (20,9 mMol) XIII wurden in 150 ml Dioxan unter Erwärmen gelöst und 30,0 g (59,9 mMol) 100-proz. Hydrazinhydrat hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde 48 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach ließ man auf Raumtemperatur abkühlen, versetzte mit 300 ml Wasser, nutschte den ausgefallenen farblosen Niederschlag ab, wusch mit 100 ml Wasser nach und trocknete bei 100°. Man erhielt 7,5 g (95,0 % d. Th.) amorphes, farbloses Pulver vom Schmp. 248-250°. Nach Umlösen einer Analysenprobe aus Benzol erhielt man XVa in farblosen, verfilzten Kristallen vom Schmp. 250 - 251,5° (Lit. Schmp. 251° ⁵⁶⁾).

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton/Triäthylamin, 75+20+5, zeigte im UV-Licht nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,40$.

39,1 mg Substanz:	2,06 ml 0,1 n AgNO ₃
C ₁₅ H ₁₀ Br ₂ N ₂ (378,18)	Ber.: Br = 42,3 %
	Gef.: Br = 42,2 %

3.5-Bis-(4-cyano-phenyl)-pyrazol (XVb)

1,4 g (3,7 mMol) XVa ⁵⁶⁾ wurden mit 2,8 g (31,3 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung mit 7 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtm Chinolin sowie Siedesteinchen versetzt und in einem Reagenzglas, Ø 1,4 cm, unter Stickstoff in ei-

nem Luftbad von 260-270° 20 Min. erhitzt. Die noch heiße Reaktionslösung wurde unter starkem Rühren in 100 ml 10-proz. Kaliumcyanidlösung eingegossen, mit etwa 50 ml Ligroin versetzt und 2 Stdn. gerührt. Dann wurde abgenutscht und der Rückstand erneut mit Kaliumcyanidlösung und Ligroin wie beschrieben behandelt. Der graue Rückstand wurde abgenutscht, dreimal mit 50 ml Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Nach zweimaligem Umlösen aus 10 ml Dimethylformamid unter Zusatz von Aktivkohle erhielt man 0,58 g (58,1 % d. Th.) XVb in feinen, farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 348-351°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton/Triäthylamin, 7+2+1, zeigte im UV-Licht einen dunkelviolet fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,41$.

$C_{17}H_{10}N_4$	(270,30)	Ber.: N = 20,73 %
		Gef.: N = 21,20 %

3.5-Bis-(4-amidino-phenyl)-pyrazol-dihydrochlorid (XVc)

Die Lösung von 1,7 g (6,28 mMol) XVb in 120 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsausschluß mit 6,5 ml (111 mMol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man 2 Stdn. lang getrockneten Chlorwasserstoff ein. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Lösung wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Nach 7 Tagen zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Der farblose Niederschlag wurde über ein Hartfilter abgenutscht, mit getrocknetem Äther mehrere Male nachgewaschen, sofort in eine trockene 0,2 l Sektflasche eingetragen und mit 90 ml, mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Alkohol versetzt. Nun wurde 7 Tage lang liegend mecha-

nisch bei Raumtemperatur geschüttelt. Der ausgefallene blaßgelbe Niederschlag wurde über ein Hartfilter abgenutscht und mit 10 ml 2n Salzsäure versetzt, wobei er vollständig in Lösung ging. Auf Zugabe von 5 ml konz. Salzsäure fiel ein farbloser Niederschlag aus, der über ein Hartfilter abgenutscht und 24 Stdn. i. Vak. bei Raumtemperatur über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid getrocknet wurde. Zur Reinigung wurde in 70 ml Wasser gelöst, filtriert und mit 300 ml Aceton versetzt. Der farblose, flockige Niederschlag wurde abgenutscht und 24 Stdn. i. Vak. bei etwa 90° in der Trockenpistole getrocknet. Man erhielt 1,6 g (67,3 % d.Th.) XVc als farbloses Pulver, das unter Zersetzung um 348-352° schmolz. Die Wasserlöslichkeit bei 20° war <1 % (g/g).

9,3 mg Substanz: 0,513 ml 0,1 n HClO₄ in Dioxan

53,1 mg Substanz: 2,89 ml 0,1 n AgNO₃

C ₁₇ H ₁₈ N ₆ Cl ₂ (377,29)	Ber.: Äquiv.-Gew. = 188,6	Cl = 18,8 %
	Gef.: Äquiv.-Gew. = 181,5	Cl = 19,3 %

E) 2-PHENYL - BENZO [b] FURANE

(4-Brom-2-formyl-phenyl)-(2-chlor-4-nitro-benzyl)-äther (XVIIIa)

19,3 g (96 mMol) 5-Brom-salicylaldehyd wurden in 200 ml Alkohol gelöst, 3,9 g (97,5 mMol) Natriumhydroxid in 80 ml Wasser zugesetzt und zum Sieden erhitzt. Nun fügte man eine Lösung von 24,0 g (96 mMol) 2-Chlor-4-nitro-benzyl-bromid ⁹²⁾, das aus 4-Nitro-toluol durch Umsetzung mit Antimon(V)-chlorid ⁵³⁾ und anschließender Bromierung mit N-Brom-succinimid, wie unter XVII beschrieben, erhalten worden war, in 100 ml Alkohol hinzu. Man kochte 2 Stdn. lang unter Rückfluß und Rühren und ließ danach auf Raumtemperatur abkühlen. Der kristalline, farblose Niederschlag wurde abgenutscht und bei 100° getrocknet. Man erhielt 30,2 g (84,9 % d.Th.) Produkt vom Schmp. 173-176°, das zur Weiterverarbeitung geeignet war. Nach Umlösen einer Analysenprobe aus Eisessig erhielt man XVIIIa in farblosen Kristallnadelchen vom Schmp. 175-176°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Cyclohexan, 8 + 2, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,40$.

$C_{14}H_9BrClNO_4$	(370,61)	Ber.:	C = 45,37 %	H = 2,45 %
		Gef.:	C = 45,18 %	H = 2,38 %

5-Brom-2-(2-chlor-4-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (XIXa)

20,0 g (54,1 mMol) XVIIIa wurden in 100 ml Dimethylformamid unter Erwärmen gelöst und 20 ml methanolische Natriummethylatlösung, die durch Eintragen von 0,35 g (15,2 mMol) Natrium in kleinen Stückchen in 20 ml absol. Methanol erhalten worden war, hinzugefügt. Den nun rotbraun gefärbten Ansatz kochte man 20 Min. unter Rückfluß und ließ erkalten. Man nutschte den Niederschlag ab, wusch mit Methanol bis zum farblosen Abfließen der Waschflüssigkeit nach und trocknete bei 100°. Man erhielt 18,1 g (95,2 % d. Th.) Produkt in langen, gelben Kristallnadeln vom Schmp. 185-187°, das zur Weiterverarbeitung geeignet war. Nach dem Umlösen einer Analysenprobe aus Aceton erhielt man XIXa in feinen, zitronengelben Kristallnadeln vom Schmp. 187 - 188,5°.

Das DC mit dem Fließmittel Cyclohexan/Benzol, 8 + 2, zeigte einen gelben Fleck, $R_F \approx 0,45$.

$C_{14}H_7BrClNO_3$	(352,59)	Ber.:	C = 47,69 %	H = 2,00 %
		Gef.:	C = 47,72 %	H = 1,92 %

5-Brom-2-(2-chlor-4-amino-phenyl)-benzo [b] furan (XIXb)

18,0 g (51,1 mMol) XIXa wurden in 350 ml Eisessig heiß gelöst, mit einer Lösung von 35,0 g (154 mMol) Zinn(II)-chlorid $\cdot 2H_2O$ in 50 ml konz. Salzsäure versetzt und 1 Stde. unter Rühren und Rückfluß gekocht. Bereits nach wenigen Min. begann sich eine farblose, kristalline Fällung abzuscheiden. Nun ließ man 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, nutschte den Niederschlag ab, wusch mit 25 ml Eisessig nach und trug in 400 ml Wasser ein. Zu dieser Suspension gab man die

Lösung von 50,0 g (208 mMol) Natriumsulfid $\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ in 50 ml Wasser, der 50 ml konz. Ammoniaklösung beigemischt waren. Es wurde 1/2 Stde. bei 40-50° kräftig gerührt, der flockige, hellgraue Niederschlag abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen bei 100° wurde aus 150 ml Toluol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 12,8 g (77,7 % d. Th.) XIXb in schwach rosa gefärbten Kristallen vom Schmp. 156-157°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol / Diäthylamin, 9 + 1, zeigte im UV-Licht einen schwach blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,48$.

60,5 mg Substanz: 1,87 ml 0,1 n HClO_4 in Eisessig
Indikator: α -Naphtholbenzein

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrClNO}$	(322,61)	Ber.:	Äquiv.-Gew. = 322,6
		Gef.:	Äquiv.-Gew. = 323,5

5-Brom-2-(2-chlor-4-brom-phenyl)-benzo [b] furan (XIXc)

50,0 g (200 mMol) Kupfer(II)-sulfat $\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ wurden in 160 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und 40,0 g (289 mMol) Natriumbromid $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ hinzugegeben. Unter Rühren wurde die Lösung von 25,2 g (100 mMol) Natriumsulfit $\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ hinzugefügt. Der nach dem Erkalten durch Dekantieren mit Wasser gewaschene Niederschlag wurde in 300 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst. Die so bereitete Kupfer(I)-bromidlösung wurde luftdicht verschlossen bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt.

Unter Rühren wurden in einem 0,5 l Erlenmeyerkolben 6,2 g (90 mMol) feingepulvertes Natriumnitrit in 50 ml konz. Schwefelsäure in kleinen Portionen eingetragen. Man erwärmte zur vollständigen Lösung auf etwa 70° in einem Wasserbad und ließ erkalten. Zu dieser

klaren Lösung gab man unter Rühren und Kühlen in einem Eisbad eine auf Raumtemperatur abgekühlte Suspension von 24,2 g (75,1 mMol) XIXb in 75 ml Eisessig, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur 30° nicht überschritt. Die Suspension war bereitet worden, indem man die heiße Lösung von XIXb in Eisessig unter Umschwenken rasch unter dem fließenden Wasser abgekühlt hatte. Nach beendeter Zugabe der Suspension wurde noch 5 Min. gerührt, überschüssiges Natriumnitrit durch Zusatz von einer Spatelspitze Harnstoff entfernt und danach noch 10 Min. gerührt. Die dunkelgelbe Diazoniumsalzsuspension ließ man unter Rühren während 10 Min. in die oben beschriebene, frisch hergestellte, in einem 2 l Becherglas auf $10-15^{\circ}$ vorgekühlte Kupfer (I)-bromidlösung einfließen. Anschließend wurde 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe von 1 l Wasser wurde das abgeschiedene, hellgraue Reaktionsprodukt abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Das getrocknete Rohprodukt wurde in 100 ml heißem Cyclohexan suspendiert und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (12 x 5 cm) gegeben. Mit Cyclohexan/Benzol, 1 + 1, wurde erschöpfend eluiert und das Eluat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus 150 ml Cyclohexan unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 19,3 g (66,6 % d. Th.) blaßgelbe Kristallnadeln vom Schmp. $144-149^{\circ}$. Nach zweimaligem Um-lösen einer Analysenprobe aus Cyclohexan erhielt man XIXc als farblose Kristallnadeln vom Schmp. $149-150,5^{\circ}$.

Das DC mit dem Fließmittel Cyclohexan zeigte im UV-Licht einen schwach blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,61$.

$C_{14}H_7Br_2ClO$	(386,50)	Ber.:	C = 43,51 %	H = 1,83 %
		Gef.:	C = 43,53 %	H = 2,41 %

5-Cyano-2-(2-chlor-4-cyano-phenyl)-benzo [b] furan (XIXd)

3,0 g (7,77 mMol) XIXc wurden mit 2,5 g (27,9 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung mit 20 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtem Chinolin sowie Siedesteinchen versetzt und in einem Reagenzglas, ϕ 2,5 cm, unter Stickstoff in einem Luftbad von 260-270° 10 Min. erhitzt. Die noch heiße Reaktionslösung wurde unter Rühren in 200 ml 10-proz. Kaliumcyanidlösung eingegossen, mit etwa 100 ml Ligroin versetzt und 2 Std. gerührt. Dann wurde abgenutscht und der Rückstand erneut mit Kaliumcyanidlösung und Ligroin wie beschrieben behandelt. Der hellgraue Rückstand wurde nun abgenutscht, mit 200 ml Wasser gewaschen, bei 100° getrocknet, in 200 ml heißem Benzol suspendiert und die Suspension auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (15 x 2 cm) gebracht. Mit Benzol/Chloroform, 1 + 1, wurde erschöpfend eluiert und in Portionen von 30 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC hauptsächlich XIXd enthielten, wurden vereinigt, i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand wie beschrieben an einer zweiten Säule chromatographiert. Diejenigen Fraktionen, die nach DC fast ausschließlich XIXd enthielten, wurden vereinigt, i. Vak. zur Trockne eingedampft und zweimal aus 40 ml Benzol/Chloroform, 1 + 1, umgelöst. Man erhielt 0,55 g (25,5 % d. Th.) XIXd in farblosen, kleinen Kristallnadeln vom Schmp. 286-287°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,44$.

$C_{16}H_7ClN_2O$ (278,71)	Ber.:	N = 10,05 %
	Gef.:	N = 10,16 %

5-Amidino-2-(2-chlor-4-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-
dihydrochlorid (XIXe)

Die Suspension von 1,4 g (5,03 mMol) XIXd in 90 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsausschluß mit 6,5 ml (111,4 mMol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man 2 Stdn. lang getrockneten Chlorwasserstoff ein. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Suspension wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Nach 7 Tagen zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Die Suspension wurde mit 100 ml getrocknetem Äther versetzt, der farblose Niederschlag über ein Hartfilter abgenutscht und mit getrocknetem Äther nachgewaschen. Es wurde sofort in eine trockene 0,2 l Sektflasche eingetragen und mit 90 ml, mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Alkohol versetzt. Es wurde 7 Tage liegend mechanisch bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Suspension wurde mit 100 ml Äther versetzt, der farblose Niederschlag über ein Hartfilter abgenutscht, mit 10 ml 2n Salzsäure angeteigt, erneut über ein Hartfilter abgenutscht und mit 2 ml 2n Salzsäure nachgewaschen. Es wurde 48 Stdn. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei Raumtemperatur und 24 Stdn. i. Vak. bei etwa 90° in der Trockenpistole getrocknet. Man erhielt 1,4 g (72,2 % d. Th.) XIXe als blaßgelbes Pulver, das sich ab 320° dunkel färbte und um $359-362^{\circ}$ unter Zersetzung schmolz. Die Wasserlöslichkeit bei 20° war $<1\%$ (g/g).

11,4 mg Substanz: 0,590 ml 0,1 n HClO_4 in Dioxan

31,1 mg Substanz: 1,61 ml 0,1 n AgNO_3

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ (385,70)	Ber.: Äquiv.-Gew. = 192,8	Cl = 18,4 %
	Gef.: Äquiv.-Gew. = 193,2	Cl = 18,4 %

5-Cyano-2-(2.4-dicyano-phenyl)-benzo [b] furan (XIX f)

2,9 g (7,52 mMol) XIXc wurden mit 5,8 g (64,8 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung mit 20 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrt^m Chinolin sowie Siedesteinchen versetzt und in einem Reagenzglas, ϕ 2,5 cm, unter Stickstoff in einem Luftbad von 260-270° 50 Min. lang erhitzt. Die noch heiße Reaktionslösung wurde unter Rühren in 300 ml 10-proz. Kaliumcyanidlösung eingegossen, mit etwa 100 ml Ligroin versetzt und 2 Stdn. gerührt. Dann wurde abgenutscht und der Rückstand erneut mit Kaliumcyanidlösung und Ligroin wie beschrieben behandelt. Der graue Rückstand wurde abgenutscht, mit 200 ml Wasser nachgewaschen, bei 100° getrocknet, in 70 ml heißem Chloroform suspendiert und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (17 x 2 cm) aufgebracht. Mit Benzol/Chloroform, 1 + 1, wurde erschöpfend eluiert und in Portionen von 30 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC hauptsächlich XIXf enthielten, wurden vereinigt, i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand wie beschrieben an einer zweiten Säule chromatographiert. Diejenigen Fraktionen, die nach DC fast ausschließlich XIXf enthielten, wurden vereinigt, i. Vak. zur Trockne eingedampft und zweimal aus 40 ml Chloroform umgelöst. Man erhielt 0,65 g (32,2 % d. Th.) XIXf in kleinen, farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 311 - 313,5°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,32$.

$C_{17}H_7N_3O$ (269,27)

Ber. : N = 15,61 %

Gef. : N = 15,56 %

3-Chlor-5-brom-salicylaldehyd (XVI) ⁸⁵⁾

50,0 g (249 mMol) 5-Brom-salicylaldehyd wurden in 200 ml Eisessig gelöst. Man erwärmte die Lösung im Wasserbad auf 75-80° und leitete 3 Stdn. in kräftigem Strom Chlorgas ein, das durch Durchleiten durch konz. Schwefelsäure getrocknet worden war. Danach ließ man erkalten und stellte für 5 Stdn. in den Kühlschrank. Nach dem Abnutschen erhielt man 35,1 g XVI in gelben Kristallen vom Schmp. 101-104°. Das Filtrat wurde mit 500 ml Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgenutscht, bei Raumtemperatur getrocknet und aus 60 ml Cyclohexan unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 13,1 g XVI in gelben Kristallen vom Schmp. 101-104° (Schmp. Lit.: 86° ⁸⁵⁾). Gesamtausbeute: 48,2 g (82,2 % d.Th.). Das DC mit dem Fließmittel Cyclohexan/Benzol, 6 + 4, zeigte einen gelben Fleck, $R_F \approx 0,38$.

$C_7H_4BrClO_2$	(235,48)	Ber.:	C = 35,70 %	H = 1,71 %
		Gef.:	C = 36,12 %	H = 1,84 %

(6-Chlor-4-brom-2-formyl-phenyl)-(4-nitro-benzyl)-äther (XVIIIb)

34,6 g (147 mMol) XVI wurden in 300 ml Alkohol gelöst, 6,0 g (150 mMol) Natriumhydroxid in 120 ml Wasser zugesetzt und zum Sieden erhitzt. Dann versetzte man mit einer Lösung von 25,5 g (149 mMol) 4-Nitro-benzylchlorid in 100 ml Alkohol. Man kochte 3 Stdn. unter Rühren und Rückfluß und ließ danach 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Der kristalline, farblose Niederschlag wurde abgenutscht und bei 100° getrocknet. Man erhielt 40,6 g (74,5 % d.Th.)

farblose Kristalle vom Schmp. 187-189⁰, die zur Weiterverarbeitung geeignet waren. Nach dem Umlösen einer Analysenprobe aus Benzol stieg der Schmp. von XVIIIb auf 188,5 - 189,5⁰.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,48$.

$C_{14}H_9BrClNO_4$	(370,61)	Ber.:	C = 45,37 %	H = 2,45 %
		Gef.:	C = 45,66 %	H = 2,46 %

7-Chlor-5-brom-2-(4-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (XXa)

40,0 g (108 mMol) XVIIIb wurden in 200 ml Dimethylformamid unter Erwärmen gelöst und 40 ml methanolische Natriummethylatlösung, die durch Eintragen von 0,70 g (30,4 mMol) Natrium in kleinen Stückchen in 40 ml absol. Methanol erhalten worden war, hinzugefügt. Den nun rotbraun gefärbten Ansatz kochte man 20 Min. unter Rückfluß und ließ erkalten. Den entstandenen Niederschlag nutschte man ab, wusch mit Methanol bis zum farblosen Abfließen der Waschflüssigkeit nach und trocknete bei 100⁰. Man erhielt 34,2 g (89,6 % d.Th.) Produkt in langen, gelben Kristallnadeln vom Schmp. 212-215⁰, das zur Weiterverarbeitung geeignet war. Nach dem Umlösen einer Analysenprobe aus Aceton erhielt man XXa in feinen, zitronengelben Kristallnadeln vom Schmp. 215,5 - 216,5⁰.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Cyclohexan, 1 + 1, zeigte einen gelben Fleck, $R_F \approx 0,50$.

$C_{14}H_7BrClNO_3$	(352,59)	Ber.:	C = 47,69 %	H = 2,00 %
		Gef.:	C = 47,94 %	H = 2,04 %

7-Chlor-5-brom-2-(4-amino-phenyl)-benzo [b] furan (XXb)

22,5 g (63,9 mMol) XXa wurden in 540 ml Eisessig in der Hitze fast vollständig gelöst, mit einer Lösung von 45,0 g (200 mMol) Zinn(II)-chlorid $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 60 ml konz. Salzsäure versetzt und unter Rühren und Rückfluß 1 1/2 Stdn. gekocht. Bereits nach wenigen Min. begann ein farbloser, kristalliner Niederschlag auszufallen. Man ließ 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, nutschte den Niederschlag ab, wusch mit 25 ml Eisessig nach und trug in 450 ml Wasser ein. Zu dieser Suspension gab man die Lösung von 60,0 g (250 mMol) Natriumsulfid $\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ in 50 ml Wasser, der 50 ml konz. Ammoniaklösung beigemischt waren. Es wurde 1/2 Stde. bei 40-50° kräftig gerührt, der flockige, hellgraue Niederschlag abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen bei 100° wurde aus 150 ml Toluol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 15,9 g (77,3 % d. Th.) XXb in blaßgelben Kristallen vom Schmp. 173-175°. Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 9 + 1, zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,50$.

70,4 mg Substanz: 2,17 ml 0,1 n HClO_4 in Eisessig
Indikator: α -Naphtholbenzein

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrClNO}$ (322,61)	Ber. : Äquiv.-Gew. = 322,6
	Gef. : Äquiv.-Gew. = 324,6

7-Chlor-5-brom-2-(4-brom-phenyl)-benzo [b] furan (XXc)

50,0 g (200 mMol) Kupfer(II)-sulfat $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ wurden in 160 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und 40,0 g (289 mMol) Natriumbromid $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ hinzugegeben. Unter Rühren wurde die Lösung von 25,2 g

(100 mMol) Natriumsulfit $\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ hinzugegeben. Der nach dem Abkühlen durch Dekantieren mit Wasser gewaschene Niederschlag wurde in 300 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst. Die so bereitete Kupfer (I)-bromidlösung wurde luftdicht verschlossen bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt.

Unter Rühren wurden in einem 0,5 l Erlenmeyerkolben 6,2 g (90 mMol) feingepulvertes Natriumnitrit in 50 ml konz. Schwefelsäure in kleinen Portionen eingetragen. Man erwärmte zur vollständigen Lösung in einem Wasserbad auf 70° und ließ erkalten. Zu dieser klaren Lösung gab man unter Rühren und Kühlen in einem Eisbad eine auf Raumtemperatur abgekühlte Suspension von 24,2 g (75,1 mMol) XXb in 250 ml Eisessig, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur 30° nicht überschritt. Die Suspension war bereitete worden, indem man die heiße Lösung von XXb in Eisessig unter Umschwenken rasch unter dem fließenden Wasser abgekühlt hatte. Nach beendeter Zugabe der Suspension wurde noch 5 Min. weitergerührt. Überschüssiges Natriumnitrit wurde durch Zusatz von einer Spatelspitze Harnstoff entfernt und danach noch 10 Min. gerührt. Die grüngelbe Diazoniumsalzsuspension ließ man unter Rühren während 10 Min. in die oben beschriebene, frisch hergestellte, in einem 2 l Becherglas auf $10-15^\circ$ vorgekühlte Kupfer (I)-bromidlösung einfließen. Anschließend wurde 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe von 1 l Wasser wurde das abgeschiedene graugelbe Reaktionsprodukt abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Das getrocknete Rohprodukt wurde in 100 ml heißem Cyclohexan suspendiert und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (10 x 5 cm) gegeben. Mit Cyclohexan/Benzol, 1 + 1, wurde erschöpfend eluiert und das Eluat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus 120 ml Cyclohexan unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 16,9 g (58,5 % d. Th.) XXc in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. $140-142^\circ$.

Das DC mit dem Fließmittel Cyclohexan zeigte im UV-Licht einen schwach dunkelviolet floureszierenden Fleck, $R_F \approx 0,43$.

$C_{14}H_7Br_2ClO$	(386,50)	Ber.:	C = 43,51 %	H = 1,83 %
		Gef.:	C = 43,30 %	H = 1,85 %

7-Chlor-5-cyano-2-(4-cyano-phenyl)-benzo [b] furan (XXd)

5,0 g (13,0 mMol) XXc wurden mit 4,0 g (44,6 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung mit 20 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtem Chinolin sowie Siedesteinchen versetzt und in einem Reagenzglas, ϕ 2,5 cm, unter Stickstoff in einem Luftbad von 260-270^o 12 Min. erhitzt. Die noch heiße Reaktionslösung wurde unter Rühren in 300 ml 10-proz. Kaliumcyanidlösung gegossen, mit 100 ml Ligroin versetzt und 2 Stdn. gerührt. Dann wurde abgenutscht und der Rückstand erneut mit Kaliumcyanidlösung und Ligroin wie beschrieben behandelt. Der graue Rückstand wurde abgenutscht, mit 200 ml Wasser gewaschen, bei 100^o getrocknet, in 100 ml heißem Chloroform suspendiert und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (10 x 5 cm) gegeben. Mit Benzol/Chloroform, 1 + 1, wurde erschöpfend eluiert und in Portionen von 30 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC hauptsächlich XXd enthielten, wurden vereinigt, i. Vak. zur Trockne eingedampft und an einer zweiten Säule wie beschrieben chromatographiert. Diejenigen Fraktionen, die nach DC fast ausschließlich XXd enthielten, wurden vereinigt, i. Vak. zur Trockne eingedampft und zweimal aus 100 ml Chloroform umgelöst. Man erhielt 0,87 g (24,2 % d. Th.) XXd in kleinen, farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 270,5 - 271,5^o.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte im UV-Licht einen hellblau

fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,40$.

$C_{16}H_7ClN_2O$ (278,71) Ber.: N = 10,05 %
 Gef.: N = 10,16 %

7-Chlor-5-amidino-2-(4-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-
dihydrochlorid (XXe)

Die Suspension von 1,0 g (3,59 mMol) XXd in 75 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsausschluß mit 5,0 ml (85,7 mMol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man 2 Stdn. lang getrockneten Chlorwasserstoff ein. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Suspension wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Nach 7 Tagen zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Die Suspension wurde mit 75 ml getrocknetem Äther versetzt, der farblose Niederschlag über ein Hartfilter abgenutscht und mit getrocknetem Äther nachgewaschen. Es wurde sofort in eine trockene 0,2 l Sektflasche eingetragen und mit 75 ml, mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Alkohol versetzt. Es wurde 7 Tage lang liegend mechanisch bei Raumtemperatur geschüttelt. Der farblose Niederschlag wurde über ein Hartfilter abgenutscht, mit 20 ml getrocknetem Äther nachgewaschen, in 100 ml Äther suspendiert und getrockneter Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Es wurde über ein Hartfilter abgenutscht und 4 Tage lang über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid bei Raumtemperatur i. Vak. getrocknet. Man erhielt 1,1 g (79,5 % d.Th.) XXe als blaßgelbes Pulver, das ab 320° unter Dunkelfärbung sinterte und um $359-362^\circ$ unter Zersetzung schmolz. Die Wasserlöslichkeit bei 20° betrug $\approx 1\%$ (g/g).

7,95 mg Substanz:	0,417 ml 0,1 n HClO_4 in Dioxan
10,6 mg Substanz:	0,553 ml 0,1 n AgNO_3
$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ (385,70)	Ber.: Äquiv.-Gew. = 192,8 Cl = 18,4 %
	Gef.: Äquiv.-Gew. = 190,5 Cl = 18,5 %

(4,6-Dibrom-2-formyl-phenyl)-(4-nitro-benzyl)-äther (XVIIIc)

42,0 g (150 mMol) 3.5-Dibrom-salicylaldehyd ⁵⁵⁾, welcher durch Bromierung von Salicylaldehyd mit Brom in Eisessig gewonnen worden war, wurden in 300 ml Alkohol gelöst, 6,0 g (150 mMol) Natriumhydroxid in 120 ml Wasser zugesetzt und zum Sieden erhitzt. Dann versetzte man mit einer Lösung von 25,5 g (149 mMol) 4-Nitro-benzylchlorid in 100 ml Alkohol. Man kochte 3 Stdn. unter Rühren und Rückfluß und ließ dann 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht und bei 100° getrocknet. Man erhielt 42,8 g (69,3 % d.Th.) Produkt in farblosen Kristallen vom Schmp. 184-186°, das zur Weiterverarbeitung geeignet war. Nach Umlösen einer Analysenprobe aus Benzol stieg der Schmp. von XVIIIc auf 185 - 186,5°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,57$.

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_4$ (415,07)	Ber.: C = 40,51 % H = 2,19 %
	Gef.: C = 40,98 % H = 2,41 %

5, 7-Dibrom-2-(4-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (XXIa)

41,0 g (98,8 mMol) XVIIIc wurden in 150 ml Dimethylformamid unter Erwärmen gelöst und 40 ml methanolische Natriummethylatlösung, die durch Eintragen von 0,70 g (30,4 mMol) Natrium in kleinen Stückchen in 40 ml absol. Methanol erhalten worden war, hinzugefügt. Den nun rotbraun gefärbten Ansatz kochte man 35 Min. unter Rückfluß und ließ erkalten. Man nutschte den Niederschlag ab, wusch mit Methanol bis zum farblosen Ablaufen der Waschflüssigkeit nach und trocknete bei 100°. Man erhielt 26,8 g (69,3 % d.Th.) Produkt in gelborangen Kristallnadeln vom Schmp. 215-217°, das zur Weiterverarbeitung geeignet war. Nach dem Umlösen einer Analysenprobe aus Aceton erhielt man XXIa in feinen, zitronengelben Kristallnadeln vom Schmp. 219 - 220,5°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Cyclohexan, 1 + 1, zeigte einen gelben Fleck, $R_F \approx 0,68$.

$C_{14}H_7Br_2NO_3$	(397,05)	Ber.:	C = 42,35 %	H = 1,78 %
		Gef.:	C = 42,32 %	H = 1,97 %

5, 7-Dibrom-2-(4-amino-phenyl)-benzo [b] furan (XXIb)

11,0 g (27,5 mMol) XXIa wurden in 270 ml Eisessig in der Hitze fast vollständig gelöst, mit einer Lösung von 20,0 g (88,7 mMol) Zinn(II)-chlorid $\cdot 2H_2O$ in 30 ml konz. Salzsäure versetzt und unter Rühren und Rückfluß 1 1/2 Stdn. gekocht. Bereits nach wenigen Min. entstand eine grünliche, kristalline Fällung. Man ließ 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, nutschte den Niederschlag ab, wusch mit 20 ml Eisessig nach und trug in 230 ml Wasser ein. Zu dieser Suspension gab man die Lösung von 30 g (125 mMol) Natriumsulfid $\cdot 9H_2O$ in 25 ml

Wasser, der 25 ml konz. Ammoniaklösung beigemischt waren. Es wurde 1 Stde. bei 40-50° kräftig gerührt, der flockige, hellgraue Niederschlag abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen bei 100° wurde aus 75 ml Toluol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 8,3 g (82,2 % d.Th.) Produkt in schwach rosa gefärbten Kristallen vom Schmp. 151-155°, das zur Weiterverarbeitung geeignet war. Nach dreimaligem Umlösen einer Analysenprobe aus Benzol erhielt man **XXIb** in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 175-177°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 1 + 1, zeigte im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,60$.

$C_{14}H_9Br_2NO$ (367,07)	Ber.:	C = 45,81 %	H = 2,47 %
	Gef.:	C = 45,92 %	H = 2,43 %

5.7-Dibrom-2-(4-brom-phenyl)-benzo [b] furan (XXIc)

25,0 g (100 mMol) Kupfer(II)-sulfat $\cdot$ 5 H₂O wurde in 80 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und 20,0 g (144 mMol) Natriumbromid $\cdot$ 2 H₂O hinzugegeben. Unter Rühren wurde die Lösung von 12,6 g (50 mMol) Natriumsulfit $\cdot$ 7 H₂O in Wasser hinzugefügt. Der nach dem Abkühlen durch Dekantieren mit Wasser gewaschene Niederschlag wurde in 150 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst. Die so bereitete Kupfer(I)-bromidlösung wurde luftdicht verschlossen bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt.

Unter Rühren wurden in einem 0,5 l Erlenmeyerkolben 3,1 g (45 mMol) feingepulvertes Natriumnitrit in 25 ml konz. Schwefelsäure in kleinen Portionen eingetragen. Man erwärmte zur vollständigen Lösung in einem Wasserbad auf etwa 70° und ließ erkalten. Zu dieser klaren Lösung gab man unter Rühren und Kühlen in einem Eisbad eine auf Raum-

temperatur abgekühlte Suspension von 13,8 g (37,6 mMol) XXIb in 125 ml Eisessig, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur 30° nicht überstieg. Die Suspension war bereitet worden, indem man die heiße Lösung von XXIb in Eisessig unter Umschwenken unter dem fließenden Wasser rasch abgekühlt hatte. Nach beendeter Zugabe der Suspension wurde noch 5 Min. weitergerührt. Überschüssiges Natriumnitrit wurde durch Zugabe von einer Spatelspitze Harnstoff entfernt und danach noch 10 Min. gerührt. Die grüngelbe Diazoniumsalzsuspension ließ man unter Rühren während 10 Min. in die oben beschriebene, frisch hergestellte, in einem 2 l Becherglas auf 10-15° vorgekühlte Kupfer(I)-bromidlösung einfließen. Anschließend wurde 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe von 0,5 l Wasser wurde das abgeschiedene, graue Reaktionsprodukt abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Das bei 100° getrocknete Rohprodukt wurde in 80 ml heißem Cyclohexan suspendiert und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (7,5 x 5 cm) gegeben, mit Cyclohexan/Benzol, 1 + 1, erschöpfend eluiert und in Portionen von 30 ml aufgefangen. Diejenigen Fraktionen, die nach DC fast ausschließlich XXIc enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus 100 ml Cyclohexan umgelöst. Man erhielt 11,3 g (69,7 % d. Th.) XXIc in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 150-152°. Das DC mit dem Fließmittel Cyclohexan zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,62$.

$C_{14}H_7Br_3O$ (430,96)

Ber.: C = 39,02 % H = 1,64 %

Gef.: C = 39,60 % H = 1,63 %

5.7-Dicyano-2-(4-cyano-phenyl)-benzo [b] furan (XXId)

5,0 g (11,6 mMol) XXId wurden mit 15,0 g (167,4 mMol) Kupfer (I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung mit 35 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtm Chinolin sowie Siedesteinchen versetzt und in einem Reagenzglas, $\varnothing$ 2,5 cm, in einem Luftbad von 260-270° 45 Min. unter Stickstoff erhitzt. Die noch heiße Reaktionslösung wurde unter Rühren in 500 ml 10-proz. Kaliumcyanidlösung eingegossen, mit 150 ml Ligroin versetzt und 2 Stdn. gerührt. Dann wurde abgenutscht und der Rückstand erneut mit Kaliumcyanidlösung und Ligroin wie beschrieben behandelt. Der graue Rückstand wurde abgenutscht, mit 200 ml Wasser gewaschen, bei 100° getrocknet, in 400 ml heißem Benzol suspendiert und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (7,5 x 5 cm) aufgebracht. Mit Benzol/Aceton, 2 + 1, wurde erschöpfend eluiert, die ersten 300 ml des Eluats verworfen und der Rest i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus 150 ml Chloroform unter Zusatz von Aktivkohle und anschließend aus 40 ml Dimethylformamid umgelöst. Man erhielt 1,6 g (51,2 % d. Th.) XXId in kleinen, farblosen Kristallen vom Schmp. 320-323°. Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Aceton, 95 + 5, zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,48$.

$C_{17}H_7N_3O$	(269, 28)	Ber.: N = 15,61 %
		Gef.: N = 15,50 %

5.7-Diamidino-2-(4-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-trihydrochlorid (XXId)

Die Suspension von 1,1 g (4,08 mMol) XXId in 100 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer Gaswaschflasche

unter Feuchtigkeitsausschluß mit 5,0 ml (85,6 mMol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man 2 Stdn. lang getrockneten Chlorwasserstoff bis zur Sättigung ein. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Suspension wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Nach 4 Tagen - länger geschüttelte Ansätze ergaben schlechteres Produkt - zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Es wurde mit 150 ml getrocknetem Äther versetzt, der farblose Niederschlag über ein Hartfilter abgenutscht und mit getrocknetem Äther nachgewaschen. Es wurde sofort in eine trockene 0,2 l Sektflasche eingetragen und mit 100 ml, mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Alkohol versetzt. Es wurde 4 Tage lang liegend mechanisch bei Raumtemperatur geschüttelt. Der farblose Niederschlag wurde über ein Hartfilter abgenutscht, mit 9 ml 2n Salzsäure angeteigt, erneut über ein Hartfilter abgenutscht, mit 2 ml 2n Salzsäure nachgewaschen und 7 Tage über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei Raumtemperatur getrocknet. Das blaßgelbe Pulver wurde in 100 ml Wasser fast vollständig gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat mit 20 ml konz. Salzsäure versetzt. Der weiße Niederschlag wurde über ein Hartfilter abgenutscht und 7 Tage über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei Raumtemperatur getrocknet. Man erhielt 0,8 g (45,7 % d.Th.) XXIIe als blaßgelbes Pulver, das sich ab 280° unter Blasenbildung dunkel färbte und bei 360° noch nicht vollständig geschmolzen war. Die Wasserlöslichkeit bei 20° betrug $\approx 2\%$ (g/g).

7,1 mg Substanz: 0,483 ml 0,1 n HClO_4 in Dioxan

7,2 mg Substanz: 0,493 ml 0,1 n AgNO_3

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ (429, 72)	Ber. : Äquiv.-Gew. = 143, 2	Cl = 24, 7 %
	Gef. : Äquiv.-Gew. = 147, 1	Cl = 24, 3 %

(6-Chlor-4-brom-2-formyl-phenyl)-(2-chlor-4-nitro-benzyl)-äther (XVIIIId)

69,1 g (294 mMol) XVI ⁸⁵⁾ wurden in 600 ml Alkohol gelöst, 11,8 g (295 mMol) Natriumhydroxid in 250 ml Wasser zugesetzt und zum Sieden erhitzt. Dann versetzte man mit einer Lösung von 73,5 g (294 mMol) 2-Chlor-4-nitro-benzylbromid ⁹²⁾ in 350 ml Alkohol. Man kochte 3 Stdn. unter Rückfluß und Rühren und ließ danach 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Der Niederschlag wurde abgenutscht und bei Raumtemperatur getrocknet. Man erhielt 99,3 g (83,5 % d.Th.) Produkt in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 152,5 - 154,5^o, das zur Weiterverarbeitung geeignet war. Nach dem Umlösen einer Analysenprobe aus Benzol stieg der Schmp. von XVIIIId auf 153,5 - 155^o. Das DC mit dem Fließmittel Cyclohexan/Benzol, 1 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,40$.

$C_{14}H_8BrCl_2NO_4$	(405,06)	Ber.:	C = 41,51 %	H = 1,99 %
		Gef.:	C = 41,92 %	H = 1,80 %

7-Chlor-5-brom-2-(2-chlor-4-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (XXIIa)

85,0 g (210 mMol) XVIIIId wurden in 450 ml Dimethylformamid unter Erwärmen gelöst und 80 ml methanolische Natriummethylatlösung, die durch Eintragen von 1,3 g (56,6 mMol) Natrium in kleinen Stücken in 80 ml absol. Methanol erhalten worden war, hinzugefügt. Den nun rotbraun gefärbten Ansatz kochte man 20 Min. unter Rückfluß und ließ erkalten. Man nutschte den Niederschlag ab, wusch mit Methanol bis zum farblosen Abfließen der Waschflüssigkeit nach und trocknete bei 100^o. Man erhielt 51,3 g (63,3 % d.Th.) Produkt in langen, gelben Kristallnadeln vom Schmp. 234 - 235,5^o. Nach Umlösen einer Analysenprobe

aus Aceton erhielt man XXIIa als feine, zitronengelbe Kristallnadeln vom Schmp. $234,5 - 235,5^{\circ}$.

Das DC mit dem Fließmittel Cyclohexan/Benzol, 8 + 2, zeigte einen gelben Fleck, $R_F \approx 0,51$.

$C_{14}H_6BrCl_2NO_3$	(387,04)	Ber.:	C = 43,45 %	H = 1,56 %
		Gef.:	C = 43,78 %	H = 1,46 %

7-Chlor-5-brom-2-(2-chlor-4-amino-phenyl)-benzo [b] furan (XXIIb)

43,0 g (111 mMol) XXIIa wurden in 1 l Eisessig in der Hitze fast vollständig gelöst, mit einer Lösung von 76,0 g (338 mMol) Zinn(II)-chlorid $\cdot 2 H_2O$ in 100 ml konz. Salzsäure versetzt und unter Rühren und Rückfluß 1 1/2 Stdn. gekocht. Bereits nach wenigen Min. entstand eine farblose, kristalline Fällung. Man ließ 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, nutschte den Niederschlag ab, wusch mit 50 ml Eisessig nach und trug in 1 l Wasser ein. Zu dieser Suspension gab man die Lösung von 110 g (458 mMol) Natriumsulfid $\cdot 9 H_2O$ in 100 ml Wasser, der 100 ml konz. Ammoniaklösung beigemischt waren. Es wurde 1 Stde. bei $40-50^{\circ}$ kräftig gerührt, der ockerfarbene Niederschlag abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen bei 100° wurde aus 300 ml Toluol unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 32,8 g (82,7 % d.Th.) Produkt in schwach rosa gefärbten Kristallen vom Schmp. $192-194^{\circ}$. Nach dem Umlösen einer Analysenprobe aus Toluol erhielt man XXIIb als farblose Kristalle vom Schmp. $194-196^{\circ}$.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Diäthylamin, 9 + 1, zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,45$.

$C_{14}H_8BrCl_2NO$ (357,06)	Ber.:	C = 47,09 %	H = 2,26 %
	Gef.:	C = 47,45 %	H = 2,27 %

7-Chlor-5-brom-2-(2-chlor-4-brom-phenyl)-benzo [b] furan (XXIIc)

75,0 g (300 mMol) Kupfer (II)-sulfat $\cdot$ 5 H_2O wurden in 240 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und 60,0 g (432 mMol) Natriumbromid $\cdot$ 2 H_2O zugegeben. Unter Rühren wurde die Lösung von 37,8 g (150 mMol) Natriumsulfit $\cdot$ 7 H_2O in Wasser hinzugefügt. Der nach dem Abkühlen durch Dekantieren mit Wasser gewaschene Niederschlag wurde in 450 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst. Die so bereitete Kupfer (I)-bromidlösung wurde luftdicht verschlossen bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt.

Unter Rühren wurden in einem 0,5 l Erlenmeyerkolben 9,3 g (135 mMol) feingepulvertes Natriumnitrit in 75 ml konz. Schwefelsäure in kleinen Portionen eingetragen. Man erwärmte zur vollständigen Lösung in einem Wasserbad auf etwa 70° und ließ erkalten. Zu dieser klaren Lösung gab man unter Rühren und Kühlen in einem Eisbad eine auf Raumtemperatur abgekühlte Suspension von 31,0 g (86,8 mMol) XXIIb in 320 ml Eisessig, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur 30° nicht überschritt. Die Suspension war bereitet worden, indem man die heiße Lösung von XXIIb in Eisessig unter Umschwenken rasch unter dem fließenden Wasser abgekühlt hatte. Nach beendeter Zugabe der Suspension wurde noch 5 Min. weitergerührt. Überschüssiges Natriumnitrit wurde durch Zusatz von 2 Spatelspitzen Harnstoff entfernt und danach noch 10 Min. gerührt. Die braungelbe Diazoniumsalzsuspension ließ man unter Rühren während 15 Min. in die oben beschriebene, frisch hergestellte, in einem 2 l Becherglas auf 10-15° vorgekühlte Kupfer (I)-bromidlösung einfließen. Anschließend wurde 1 1/2 Stdn. auf dem siedenden Wasser-

bad erwärmt. Nach Zugabe von 1,5 l Wasser wurde das abgeschiedene, graue Reaktionsprodukt abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Das getrocknete Rohprodukt wurde in 400 ml Benzol/Cyclohexan, 1 + 1, unter Zusatz von Aktivkohle aufgeköcht, filtriert und das Filtrat heiß auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (7 x 5 cm) gegeben. Mit Cyclohexan/Benzol, 1 + 1, wurde erschöpfend eluiert und das Eluat i. Vak. auf 300 ml eingedampft. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene, kristalline Niederschlag abgenutscht. Man erhielt 23,0 g (63,0 % d. Th.) Produkt in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 187-189⁰, das zur Weiterverarbeitung geeignet war. Nach zweimaligem Umlösen einer Analysenprobe aus Benzol stieg der Schmp. von XXIIe auf 188,5 - 190⁰.

Das DC mit dem Fließmittel Cyclohexan zeigte im UV-Licht nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,86$.

$C_{14}H_6Br_2Cl_2O$ (420,95)	Ber.:	C = 39,95 %	H = 1,44 %
	Gef.:	C = 40,54 %	H = 1,25 %

7-Chlor-5-cyano-2-(2-chlor-4-cyano-phenyl)-benzo [b] furan (XXIIId)

7,0 g (16,7 mMol) XXIIc wurden mit 7,0 g (78,2 mMol) Kupfer (I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung mit 45 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtm Chinolin sowie Siedesteinchen versetzt und in einem Reagenzglas, ϕ 2,5 cm, unter Stickstoff in einem Luftbad von 260-270⁰ 20 Min. lang erhitzt. Die noch heiße Reaktionslösung wurde in 500 ml 10-proz. Kaliumcyanidlösung eingegossen, mit 200 ml Ligroin versetzt und 2 Stdn. gerührt. Dann wurde abgenutscht und der Rückstand erneut mit Kaliumcyanidlösung und Ligroin wie beschrieben behandelt. Der hellgraue Rückstand wurde abgenutscht, mit

200 ml Wasser nachgewaschen, bei 100° getrocknet, in 100 ml heißem Benzol suspendiert und auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (4 x 5 cm) gegeben. Mit etwa 800 ml heißem Benzol wurde eluiert, die ersten 200 ml des Benzoleluates verworfen, der Rest i. Vak. zur Trockne eingedampft und der hellgelbe Benzolrückstand aufbewahrt. Zur Gewinnung des auf der Säule verbliebenen Produktes wurde mit heißem Chloroform erschöpfend eluiert, das Chloroformeluat zur Trockne eingedampft und der Chloroformrückstand an einer zweiten Säule wie beschrieben chromatographiert. Der Chloroformrückstand der zweiten Säule wurde an einer dritten Säule wie beschrieben chromatographiert. Nun wurden die Benzolrückstände aus den Benzoleluaten der 3 Säulen vereinigt und mußten zehnmal aus 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35 ml Dimethylformamid umgelöst werden, bis das DC befriedigte. Man erhielt 0,51 g (9,8 % d. Th.) XXIIId in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 342-344°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,40$.

$C_{16}H_6Cl_2N_2O$ (313,15)

Ber. : N = 8,95 %

Gef. : N = 8,60 %

4-Brom-2-nitro-benzylbromid (XVII)

18,0 g (83,3 mMol) 4-Brom-2-nitro-toluol ⁸⁰⁾, das durch Sandmeyer-Reaktion aus 4-Amino-2-nitro-toluol gewonnen worden war, und 15,7 g (88,2 mMol) N-Brom-succinimid, das frisch hergestellt und an der Luft getrocknet worden war, wurden fein verrieben, mit 2 Spatelspitzen Dibenzoylperoxid und 180 ml Tetrachlorkohlenstoff versetzt und 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht ⁸¹⁾. Nach dem Abkühlen auf

Raumtemperatur filtrierte man vom Succinimid ab und dampfte das Filtrat i. Vak. zur Trockne ein. Man erhielt 24,3 g gelbbraunes Öl, das im DC mit dem Fließmittel Cyclohexan/Benzol, 8 + 2, nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht neben dem gewünschten XVII mit $R_F \approx 0,33$, noch Ausgangsprodukt und ein weiteres Produkt mit $R_F \approx 0,54$ zeigte. Das Öl wurde weiterverarbeitet. Nach zweimaligem Umlösen von 5,0 g des Rohproduktes aus 50 ml Alkohol und zweimaligem Umlösen aus 40 ml Cyclohexan erhielt man 1,4 g XVII in farblosen Kristallen vom Schmp. $73-75^\circ$. Das DC mit dem Fließmittel Cyclohexan/Benzol, 8 + 2, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,33$.

$C_7H_5Br_2NO_2$	(294,96)	Ber.:	C = 28,51 %	H = 1,71 %
		Gef.:	C = 28,57 %	H = 1,70 %

(4-Brom-2-formyl-phenyl)-(4-brom-2-nitro-benzyl)-äther (XVIIIe)

10,2 g (50,7 mMol) 5-Brom-salicylaldehyd wurden in 100 ml Alkohol gelöst, 2,03 g (50,7 mMol) Natriumhydroxid in 40 ml Wasser zugesetzt und zum Sieden erhitzt. Nun versetzte man mit einer Lösung von 24,0 g (≈ 50 mMol) rohem, öligem XVII in 50 ml Alkohol. Man kochte 1 Stde. unter Rühren und Rückfluß und ließ dann 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Der Niederschlag wurde abgenutscht und bei 100° getrocknet. Man erhielt 15,2 g (72,2 % d. Th.) Produkt in farblosen Kristallen vom Schmp. $194-195^\circ$, das zur Weiterverarbeitung geeignet war. Nach dem Umlösen einer Analysenprobe aus Benzol stieg der Schmp. von XVIIIe auf $195-197^\circ$.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,68$.

$C_{14}H_9Br_2NO_4$	(415,07)	Ber.:	C = 40,51 %	H = 2,19 %
		Gef.:	C = 40,69 %	H = 2,19 %

5-Brom-2-(4-brom-2-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (XXIII)

3,4 g (8,2 mMol) XVIIIe wurden in 150 ml absol. Methanol unter Erwärmen gelöst und 20 ml methanolische Natriummethylatlösung, die durch Eintragen von 0,35 g (15,2 mMol) Natrium in kleinen Stücken in 20 ml absol. Methanol erhalten worden war, hinzugefügt. Den nun rotbraun gefärbten Ansatz kochte man 1 Stde. unter Rückfluß und ließ erkalten. Erst nach dem Ansäuern mit Eisessig, wobei die Farbe von rotbraun nach gelb umschlug, fiel ein Niederschlag aus, den man abnutschte, mit 50 ml Methanol wusch und bei 100° trocknete. Man erhielt 2,6 g (79,8 % d. Th.) Produkt in gelben Kristallnadeln vom Schmp. 198-201°. Nach dem Umlösen einer Analysenprobe aus Eisessig erhielt man XXIII in zitronengelben Kristallnadeln vom Schmp. 201-203°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Cyclohexan, 1 + 1, zeigte einen gelben Fleck, $R_F \approx 0,51$.

52,8 mg Substanz: 2,65 ml 0,1 n $AgNO_3$

$C_{14}H_7Br_2NO_3$	(397,05)	Ber.:	Br = 40,3 %
		Gef.:	Br = 40,2 %

F) 3-ANILINO - 5 - PHENYL - 1.2.4-TRIAZOLE

N-(4-brom-phenyl)-S-methyl-isothioharnstoff-hydroiodid (XXIV) ¹²⁾

20,0 g (86,6 mMol) 4-Brom-phenyl-thioharnstoff ²⁴⁾, der durch Umsetzung von 4-Brom-anilin mit Ammoniumrhodanid gewonnen worden war ⁶¹⁾, wurden in 100 ml absol. Alkohol gelöst, mit 18,0 g (127 mMol) Methyljodid versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man ließ bei Raumtemperatur erkalten und stellte 12 Stdn. in den Eis-schrank. Nach dem Abnutschen, Nachwaschen mit 30 ml Alkohol und Trocknen erhielt man 27,3 g (84,5 % d.Th.) Produkt in gelblich-weißen Kristallen vom Schmp. 190-195⁰. Nach dem Umlösen einer Analysenprobe aus Alkohol erhielt man farblose Kristalle von XXIV, die sich ab 180⁰ dunkel färbten und um 194-197⁰ schmolzen.

49,5 mg Substanz: 1,34 ml 0,1n AgNO₃

C₈H₁₀BrJN₂S (373,08) Ber.: J = 34,0 %

Gef.: J = 34,3 %

1-(4-Brom-benzamino)-3-(4-brom-phenyl)-guanidin-hydrochlorid (XXV)

6,0 g (16,1 mMol) XXIV und 3,5 g (16,3 mMol) 4-Brom-benzoesäurehydrazid wurden in 50 ml absol. Alkohol gelöst und 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann ließ man 10 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und nutschte den ausgefallenen, farblosen Niederschlag ab und verworf ihn. Das Filtrat wurde mit 80 ml Wasser und 30 ml konz. Salzsäure

versetzt, der ausgefallene, farblose Niederschlag abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Umlösen aus 30 ml Alkohol erhielt man 3,5 g (48,5 % d.Th.) XXV in kleinen, farblosen, fettigen Kristallschuppen, die ab 230° sinterten und um 270-276° unter Zersetzung schmolzen. Nochmaliges Umlösen veränderte den Schmp. nicht.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Pyridin/Aceton, 7 + 2 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,37$.

19,6 mg Substanz:

0,429 ml 0,1 n AgNO₃

C₁₄H₁₃Br₂ClN₄O (448,58)

Ber.: Cl = 7,9 %

Gef.: Cl = 7,8 %

3-(4-Brom-anilino)-5-(4-brom-phenyl)-1.2.4-triazol (XXVIa)

8,0 g (17,9 mMol) XXV wurden mit 200 ml 10-proz. Kalilauge versetzt und 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Man filtrierte die fast klare, heiße Lösung und ließ 5 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Man nutschte den Niederschlag ab, wusch mit Wasser neutral und trocknete bei 100°. Man erhielt 5,7 g (80,8 % d.Th.) Produkt in farblosen Kristallschuppen vom Schmp. 289-292°. Nach dem Umlösen einer Analysenprobe aus Alkohol stieg der Schmp. von XXVIa auf 291-293°.

Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Pyridin, 8 + 2, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck, $R_F \approx 0,40$.

C₁₄H₁₀Br₂N₄ (394,10)

Ber.: N = 14,22 %

Gef.: N = 13,89 %

3-(4-Cyano-anilino)-5-(4-cyano-phenyl)-1.2.4-triazol (XXVIb)

4,0 g (10,2 mMol) XXVIa wurden mit 8,0 g (89,3 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung mit 30 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtem Chinolin sowie Siedesteinchen versetzt und in einem Reagenzglas, ϕ 2,5 cm, unter Stickstoff in einem Luftbad von $260-270^{\circ}$ 30 Min. erhitzt. Die noch heiße Reaktionslösung wurde unter Rühren in 300 ml 10-proz. Kaliumcyanidlösung eingegossen, mit 150 ml Ligroin versetzt und 2 Stdn. gerührt. Dann wurde abgenutscht und der Rückstand erneut wie beschrieben mit Kaliumcyanidlösung und Ligroin behandelt. Der graue Rückstand wurde abgenutscht, mit 200 ml Wasser nachgewaschen, bei 100° getrocknet, in 40 ml heißem Dimethylformamid gelöst und die Lösung auf eine mit neutralem Aluminiumoxid beschickte Säule (5 x 3,5 cm) gegeben. Mit etwa 400 ml Dimethylformamid/Methanol, 1 + 1, wurde eluiert und das Eluat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der hellockerfarbene Rückstand wurde aus 80 ml Dimethylformamid/Wasser, 1 + 1, unter Zusatz von Aktivkohle umgelöst. Man erhielt 1,9 g (65,4 % d.Th.) XXVIb in farblosen Kristallen, die bei 365° noch nicht geschmolzen waren. Das DC mit dem Fließmittel Benzol/Pyridin/Aceton, 7 + 2 + 1, zeigte im UV-Licht einen schwach hellblau fluoreszierenden Fleck, $R_F \approx 0,32$.

$C_{16}H_{10}N_6$ (286,30)

Ber.: N = 29,36 %

Gef.: N = 29,41 %

3-(4-Amidino-anilino)-5-(4-amidino-phenyl)-1, 2, 4-triazol-
dihydrochlorid (XXVIc)

Die Suspension von 1,2 g (4,18 mMol) XXVIb in 90 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform wurden in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsausschluß mit 7,0 ml (120 mMol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man 2 Stdn. lang getrockneten Chlorwasserstoff ein. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Suspension wurde in eine 0,2 l Sektflasche gefüllt und bei Raumtemperatur liegend mechanisch geschüttelt. Nach 7 Tagen zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Der gelbe Niederschlag wurde über ein Hartfilter abgenutscht und mit getrocknetem Äther nachgewaschen. Es wurde sofort in eine trockene 0,2 l Sektflasche eingetragen und mit 90 ml, mit getrocknetem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Alkohol versetzt. Es wurde 7 Tage liegend mechanisch bei Raumtemperatur geschüttelt. Der gelbe Niederschlag wurde über ein Hartfilter abgenutscht, mit 8 ml 2n Salzsäure angeteigt, erneut über ein Hartfilter abgenutscht, mit 2 ml 2n Salzsäure nachgewaschen und 24 Stdn. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei Raumtemperatur getrocknet. Nun wurde in 120 ml Wasser fast vollständig gelöst, filtriert und mit 1,5 l Aceton gefällt. Den flockigen Niederschlag nutschte man ab und trocknete 24 Stdn. i. Vak. bei etwa 90° in der Trockenpistole. Man erhielt 1,05 g (63,8 % d.Th.) XXVIc als hellgelbes Pulver, das bei 360° noch nicht geschmolzen war.

9,7 mg Substanz:

1. Umschlagspunkt:

0,488 ml 0,1 n HClO_4 in Dioxan

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_8$ (393,30)

Ber. : Äquiv.-Gew. = 196,6

Gef. : Äquiv.-Gew. = 199,0

2. Umschlagspunkt:

0,732 ml 0,1 n HClO_4 in Dioxan

Ber. : Äquiv.-Gew. = 131,1

Gef. : Äquiv.-Gew. = 132,6

15,5 mg Substanz:

0,786 ml 0,1 n AgNO_3

Ber. : Cl = 18,1 %

Gef. : Cl = 18,0 %

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) N. ADROVA, M. KOTON und F. FLORINSKI¹,
Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk 1957, 385;
ref. C.A. 51, 15489 f (1957).
- 2) A. ALBERT,
Selektive Toxicity, 4. Aufl.,
Methuen & Co., Ltd., London 1968.
- 3) A. ALBERT und E.P. SERJEANT,
Ionization Constants of Acids and Bases, 1. Aufl.,
Methuen & Co., Ltd., London 1962.
- 4) K. v. AUWERS,
Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 1320 (1929).
- 5) L.L. BAMBAS, H.D. TROUTMAN und L.M. LONG,
J. Amer. chem. Soc. 72, 4445 (1950).
- 6) H.J. BARBER und R. SLACK,
J. chem. Soc. [London] 1947, 82.
- 7) M.D. BARNETT, G.H. DOUB, F.N. HAYES und D.G. OTT,
J. Amer. chem. Soc. 82, 2282 (1960).
- 8) F. BAUER,
Zbl. Bakteriол. Parasitenk. 172, 605 (1958).
- 9) S.S. BERG und G. NEWBERRY,
J. chem. Soc. [London] 1949, 642.
- 10) G. BERGEN,
Diss. Erlangen 1968.
- 11) L. BICHOWSKI - SLOMNITZKI,
J. Bacteriol. 55, 27 (1948);
ref. unter 66)
- 12) S. BIRTWELL,
Engl. Pat. 800.869, Sept. 3, 1958;
ref. C.A. 53, 7098 g (1959).

- 13) C. BOSSINGER und T. ENKOJI,
Amer. Pat. 3.278.381 (Cl. 167-65), Okt. 11, 1966;
ref. C.A. 65, 20137h (1966).
- 14) T. v. BRAND,
in: A. Lwoff, Biochemistry and Physiology of Protozoa,
1, 177
Academic Press, New York, 434 pp., (1951);
ref. unter 65)
- 15) J.C. BROOM, H.C. BROWN und C.A. HOARE,
Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 30, 87 (1936);
ref. unter 43)
- 16) G. CAPOZZI, G. MELLONI und G. MODENA,
J. chem. Soc. [London] C 1970, 2621.
- 17) J.N. CHATTERJEA und S.K. ROY,
J. Indian chem. Soc. 34, 98 (1957);
ref. C.A. 51, 16445f (1957).
- 18) G. CISPENS und V. GRINSTEINS,
Latvijas PSR Zinatnu Akad. Vestis, Kim. Ser. 1962 (2), 255;
ref. C.A. 59, 12790 b (1963).
- 19) L. CLAISEN und O. LOWMAN,
Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 1149 (1888).
- 20) O. DANN, G. BERGEN, E. DEMANT und G. VOLZ,
Liebigs Ann. Chem. 749, 68 (1971).
- 21) O. DANN, E. HIEKE, H. -H. MISERRE, G. LÜRDING
und R. RÖSSLER,
Liebigs Ann. Chem. 734, 23 (1970).
- 22) O. DANN und M. KOKORUDZ,
Chem. Ber. 91, 172 (1958).
- 23) O. DANN, J. LANG und H. VOHL,
Liebigs Ann. Chem. 631, 116 (1960).
- 24) M. DENNSTEDT,
Ber. dtsch. chem. Ges. 13, 228 (1880).
- 25) A.P. DUNLOP und F.N. PETERS,
The Furans, S. 24,
Reinhold Publishing Corporation, New York (1953).

- 26) A.P.T. EASSON und F.L. PYMAN,
J. chem. Soc. [London] 1931, 2291.
- 27) R. FERNBACH,
Diss. Erlangen 1969.
- 28) H. FICK,
Diss. Erlangen 1971.
- 29) G.M. FINDLAY,
Recent Advances in Chemotherapy, 3. Aufl., Bd. 1,
J. & A. Churchill Ltd., London 1950.
- 30) L. FRIEDMAN und H. SHECHTER,
J. org. Chemistry 26, 2522 (1961).
- 31) S. FUQUA und R. SILVERSTEIN,
J. org. Chemistry 29, 395 (1964).
- 32) H. GEHLEN, J. DOST und J. CERMAK,
Liebigs Ann. Chem. 643, 116 (1961).
- 33) F. GIALDI, R. PONCI und A. BARUFFINI,
Farmaco Ed. sci. 14, 216 (1959);
ref. C.A. 54, 1382h (1960).
- 34) P.T. GRANT und J.D. FULTON,
Biochem. J. 66, 242 (1957);
ref. unter 65)
- 35) P.T. GRANT und J.R. SARGENT,
Biochem. J. 76, 229 (1960);
ref. unter 65)
- 36) W.E. GUTTERIDGE,
Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 61, 136 (1967).
- 37) H. HAHN,
Diss. Erlangen 1965.
- 38) H.D. HARTOUGH und S.L. MEISEL,
Compounds with Condensed Thiophen Rings,
In: A. Weissberger, The Chemistry of Heterocyclic
Compounds, Vol. 7,
Interscience Publishers, Inc., New York 1954.

- 39) R. HEBEL und H.K. DENNIG,
Z. Parasitenk. 33, 1 (1969).
- 40) E. HIEKE,
Diss. Erlangen 1961.
- 41) J.L. HILTON, L.L. JANSEN und H.M. HULL,
Ann. Rev. Plant Physiol. 14, 353 (1963).
- 42) E. HOGGARTH,
J. chem. Soc. [London] 1950, 612.
- 43) S. HOLLINGSHEAD, B.A. PETHICA und J.F. RYLEY,
Biochem. J. 89, 123 (1963).
- 44) HOUBEN - WEYL,
Methoden der organischen Chemie V/4, 442, 4. Aufl.,
G. Thieme Vlg., Stuttgart 1960.
- 45) I.G. FARBENINDUSTRIE A.G.,
Engl. Pat. 488 642 v. 5.11.36;
C. 1939, 1061.
- 46) N. v. JANSKO und H. v. JANSKO,
Z. Immunforschg. 86, 1 (1935);
ref. unter 8)
- 47) S. KAWAI, T. NAKAMURA und N. SUGIYAMA,
Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1146 (1939).
- 48) H. KING und E. WRIGHT,
J. chem. Soc. [London] 1939, 253.
- 49) L. KNORR und P. DUDEN,
Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 111 (1893).
- 50) A. KREUTZBERGER,
Die Amidinstruktur in der Arzneistoffforschung,
in: Fortschritte der Arzneimittel-Forschung,
Vol. 11, 356,
Birkhäuser Vlg., Basel 1968.
- 51) F. KURZER und L. GODFREY,
Angew. Chem. 75, 1157 (1963).
- 52) M. LEFFLER und R. ADAMS,
J. Amer. chem. Soc. 59, 2252 (1937).

- 53) E. LELLMANN,
Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 534 (1884).
- 54) R. LEUCKART,
J. prakt. Chem. 41, 179 (1890).
- 55) H. LINDEMANN und H. FORTH,
Liebigs Ann. Chem. 435, 219 (1924).
- 56) M. LIPP, F. DALLACKER und S. MUNNES,
Liebigs Ann. Chem. 618, 110 (1958).
- 57) H. LOEWE,
Privatmitteilung.
- 58) J. LONDON und L. YOUNG,
J. chem. Soc. [London] 1963, 5496.
- 59) E.M. LOURIE und W. YORKE,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 31, 435 (1937);
ref. unter 29)
- 60) R.E. LUTZ, C.L. DICKERSON, W.J. WELSTEAD
und R.G. BASS,
J. org. Chemistry 28, 711 (1963).
- 61) G.N. MAHAPATRA,
J. Indian chem. Soc. 33, 923 (1956);
ref. C.A. 51, 10402 g (1957).
- 62) K.B.L. MATHUR und H.S. MEHRA,
J. chem. Soc. [London] 1960, 1954.
- 63) D. MOWRY,
Chem. Reviews 42, 189 (1948).
- 64) B.A. NEWTON,
Biochem. J. 105, 50p (1967).
- 65) B.A. NEWTON,
Ann. Rev. Microbiol. 22, 109 (1968).
- 66) B.A. NEWTON,
Adv. Pharmacol. Chemotherap. 8, 149 (1970).
- 67) B.A. NEWTON und R.W.F. LE PAGE,
Biochem. J. 105, 50p (1967).

- 68) ORGANIKUM, S. 498, 4. Aufl.,
VEB Deutscher Vlg. der Wissenschaften, Berlin 1964.
- 69) W. ORMEROD,
Brit. J. Pharmacol. 6, 334 (1951);
ref. unter 97)
- 70) W. PFEIFER,
Diss. Erlangen 1970.
- 71) A. PINNER,
Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 2917 (1890).
- 72) A. PINNER,
Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 2942 (1890).
- 73) A. PINNER,
Die Imidoäther und ihre Derivate,
Vlg. Oppenheim, Berlin 1892.
- 74) A. QUILICO,
Isoxazoles and Related Compounds,
in: A. Weissberger, The Chemistry of Heterocyclic
Compounds, Vol. 17,
Interscience Publishers, New York 1962.
- 75) G. RAUSCHENBACH,
Diss. Frankfurt 1967;
siehe auch R. RAUSCH, Diss. Frankfurt 1967.
- 76) R. ROGER und D. NEILSON,
Chem. Reviews 61, 179 (1961).
- 77) R. RÖSSLER,
Laborjournal 1959.
- 78) R. RÖSSLER,
Diss. Erlangen 1959.
- 79) H. ROTH und M. SCHWARZ,
Arch. Pharmaz. 66, 769 (1961).
- 80) W. ROTTIG,
J. prakt. Chem. 142, 35 (1935).

- 81) M. RUBTSOV, V. BERENFEL'D und L. YAKHONTOV,
Zhur. Obshchei. Khim. 34, 1121 (1964);
ref. C.A. 61, 1826 b (1964).
- 82) F. SAUTER und A. DZEROVICZ,
Mh. Chem. 100, 904 (1969).
- 83) K. SCHERN und ARTGAVEYTA - ALLENDE,
Z. Immunforsch. 89, 21 und 484 (1936);
ref. unter 8)
- 84) J. J. SHAW, A. VOLLER und C. BRYANT,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 58, 17 (1964);
ref. unter 65)
- 85) E. A. SMIRNOV und L. N. KIRICHENKO,
Dokl. Akad. Nauk SSSR 1968, 179, 358;
ref. C.A. 69, 37075 d (1968).
- 86) H. STAUDINGER und J. SIEGWART,
Helv. chim. Acta 3, 840 (1920).
- 87) H. STORK,
Diss. Erlangen 1961.
- 88) K. A. SUND,
Physiol. Plantarum 14, 260 (1961);
ref. unter 50)
- 89) M. SUZUKI und M. NAGAWA,
J. Pharm. Soc. Japan 72, 305 (1952);
ref. C.A. 47, 2133 e (1953).
- 90) J. THIELE und K. HEIDENREICH,
Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2598 (1893).
- 91) J. THIELE und W. MANCHOT,
Liebigs Ann. Chem. 303, 33 (1898).
- 92) F. TIEMANN,
Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 699 (1891).
- 93) ULLMANN's
Encyclopädie der technischen Chemie,
3. Aufl., Bd. 12, S. 763,
Urban & Schwarzenberg, München - Berlin 1960.

- 94) K. VICKERMANN,
J. Cell. Sci. 5, 163 (1969).
- 95) E. WALKENHORST,
Diss. Erlangen 1970.
- 96) R. WILEY,
Chem. Reviews 37, 401 (1945).
- 97) J. WILLIAMSON,
Exp. Parasitol. 12, 323 (1962).
- 98) J. WILLIAMSON und R.S. DESOWITZ,
Exp. Parasitol. 11, 161 (1961);
ref. unter 97)
- 99) J. WILLIAMSON und R.F. MACADAM,
Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 59, 367 (1965).
- 100) J. WISLICENUS,
Liebigs Ann. Chem. 308, 219 (1899).
- 101) T. ZINCKE und J. MÜLLER,
Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 775 (1913).

ooOoo

LEBENS LAUF

6. 5. 1941 Geboren in Berlin; Vater: Herbert Pietzner, Ingenieur;
Mutter: Ella Pietzner, geb. Bischof.
- 1947 - 1961 Schulbesuch in Berlin, Gunzenhausen und Augsburg.
19. 7. 1961 Abitur am Realgymnasium in Augsburg.
- Okt. 1961 -
Nov. 1962 Wehrdienst in Kempten, Landsberg und Murnau.
- Nov. 1962 -
Sept. 1964 Apothekerpraktikant in der St. Pankratius-Apotheke
in Augsburg.
18. 9. 1964 Pharmazeutisches Vorexamen in Augsburg.
- Nov. 1964 -
Juli 1967 Studium der Pharmazie in Erlangen.
11. 8. 1967 Pharmazeutisches Staatsexamen in Erlangen.
- Okt. 1967 -
April 1968 Kandidat in der St. Pankratius-Apotheke in Augsburg.
- ab 1. 5. 1968 Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft bei
Professor Dr. O. D a n n am Institut für Angewandte
Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.
- ab 1. 5. 1969 Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.
1. 10. 1968 Approbation als Apotheker.
16. 8. 1968 Eheschließung mit Gisela Dehm aus Pforzheim.
-

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990